

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-543126

(P2002-543126A)

(43) 公表日 平成14年12月17日 (2002. 12. 17)

(51) Int.Cl.	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 257/02		C 0 7 D 257/02	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/395		A 6 1 K 31/395	4 C 0 8 6
31/4155		31/4155	
31/4184		31/4184	
31/427		31/427	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-614997 (P2000-614997)	(71) 出願人	スミスクライン・ビーチャム・コーポレイ ション SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION アメリカ合衆国ペンシルベニア州19406- 0939、キング・オブ・プルシア、スウェー ドランド・ロード709番
(86) (22) 出願日	平成12年5月3日 (2000. 5. 3)	(72) 発明者	フアン・イ・ルエンゴ アメリカ合衆国19403ペンシルベニア州オ ーデュボン、ボンドビュー・ドライブ701 番
(85) 翻訳文提出日	平成13年11月2日 (2001. 11. 2)	(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)
(86) 国際出願番号	PCT/US 00/11951		
(87) 国際公開番号	WO 00/66112		
(87) 国際公開日	平成12年11月9日 (2000. 11. 9)		
(31) 優先権主張番号	60/132, 194		
(32) 優先日	平成11年5月3日 (1999. 5. 3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/132, 189		
(32) 優先日	平成11年5月3日 (1999. 5. 3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CXCR-4 受容体アンタゴニストトロンボボエチン模倣物

(57) 【要約】

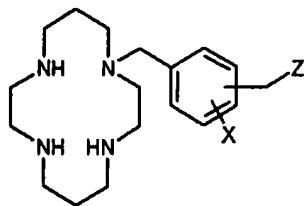
置換されたシクラム誘導体、これらの化合物を含む医薬組成物、CXCR-4 受容体アンタゴニストとしてのこれらの組成物の使用、およびトロンボボエチン (TP O) 模倣物としてのこれらの化合物の使用が発明されている。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)：

【化1】



式(I)

[式中、

—CH₂—Z 置換基は、テトラアザシクロデカン置換基に対してメタ位またはパラ位にあり；

Z は、窒素結合ヘテロアリール、置換された窒素結合ヘテロアリール、環状アミン基、置換された環状アミン基、または、N Y¹ Y² を表し（ここで、Y¹ および Y² は、各々独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、C₃—C₁₂ アリール、置換された C₃—C₁₂ アリール、シクロアルキルおよび置換されたシクロアルキルである）；

X は、水素、アルキル、C₃—C₁₂ アリール、置換された C₃—C₁₂ アリール、アミノ、アルキルアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシルおよびカルボキサミドからなる群から選択される]

で示される化合物、ならびにそのさらなる医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルおよび金属錯体。

【請求項2】 式(II)：

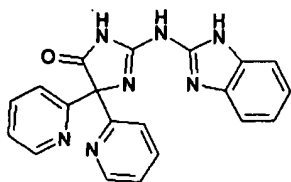


式(II)

[式中、

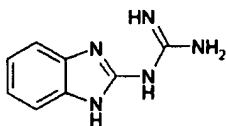
Y' は、

【化2】



および

【化3】



から選択される基を表し（ここで、Y'基は、アルキル、アルコキシ、ハロゲンおよびカルボキシからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよい）；

Aは、X' - 置換されたアリールまたはヘテロアリール環を表す（ここで、X'は、水素、アルキル、アリール、アミノ、アルキルアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシルおよびカルボキサミドからなる群から選択される）；

ただし、Y'CH₂基は、相互にメタ位またはパラ位に配置される]

で示される化合物、ならびにそのさらなる医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルおよび金属錯体。

【請求項3】 以下の化合物からなる群から選択される請求項1記載の化合物：

1-[4-(4-アセチル-1-ピペラジノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(1,4-ジアザシクロヘプタン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-[4-(アザシクロヘプタン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(1-ピペリジノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラ
アザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(1-モルホリノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラ
アザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(アザシクロトリデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,
8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(5,6,14,15-ジベンゾ-1,4-ジオキサ-8,12-ジアザ
シクロペンタデカ-5,14-ジェン-8-イルメチル)フェニルメチル]-1,4
,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-[4-(1,4,7-トリオキサ-10-アザシクロドデカン-10-イルメ
チル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩
酸塩；

1-[4-(1,4,7,10-テトラオキサ-13-アザシクロペンタデカン-
13-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ
デカン・五塩酸塩；

1-[4-(1,4,10-トリオキサ-7,13-ジアザシクロペンタデカン-
7-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデ
カン・六塩酸塩；

1-{4-[4-(2-ピリジル)-1-ピペラジノメチル]フェニルメチル}-1
,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-{4-[4-(2-ピリミジル)-1-ピペラジノメチル]フェニルメチル}-
1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-[4-(2-グアニジノベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニルメ
チル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(1-ピペラジノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラ
アザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1,4-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イ
ルメチル)フェニルメチル]ピペラジン・十塩酸塩；

1-[4-(1,5-ジアザシクロオクタン-1-イルメチル)フェニルメチル]

ー1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-(4-{ビス[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノメチル}フェニルメチル)

ー1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・七塩酸塩；

1-(4-{[(2-アミノエチル)(3-アミノプロピル)アミノ]メチル})フェニルメチル)ー1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・七塩酸塩；

1-(4-[ジ-(2-ピリジル)アミノメチル]フェニルメチル)ー1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(2-チアゾリルアミノメチル)フェニルメチル]ー1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(2-グアニジノベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニルメチル]ー1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(2-アミノベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニルメチル]ー1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1,8-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]ー1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・十二臭化水素酸塩；

1,11-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]ー1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・十二臭化水素酸塩；

1-[4-(N-{3-(メチルアミノ)プロピル}-N-メチルアミノメチル)フェニルメチル]ー1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-[4-(N-{3,4-メチレンジオキシフェニルメチル}アミノメチル)フェニルメチル]ー1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{3,5-ジフルオロフェニルメチル}アミノメチル)フェニルメチル]ー1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(フェノチアジン-10-イルメチル)フェニルメチル]ー1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル}アミノメチル)フェニルメチル]ー1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ニトロ-3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ニトロ-3-(フェノチアジン-10-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル}アミノメチル)-5-ニトロフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)-5-ニトロフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)-5-ニトロフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ブロモ-3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ブロモ-3-(フェノチアジン-10-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル}アミノメチル)-5-ブロモフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ブロモ-3-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フ

エニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ブromo-3-(N-{3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{6-メチル-2-ニトロフェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；および

1-[3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{1-メチル-3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{3-メチルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{3-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{3-(2-フリル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{3-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{1-メチル-3-フェニルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン；

1-[3-(N-{3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン；

1-[3-(N-{1,3-ジフェニルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン；および

1-[3-(N-{3-(4-t-ブチルフェニル)-1-メチルピラゾール-5-
-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテ
ラデカン; ならびに

それらのさらなる医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルおよび金
属錯体。

【請求項4】 以下の化合物からなる群から選択される請求項3記載の化
合物:

1,8-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イ
ルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・
十二臭化水素酸塩;

1,11-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-
イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン
・十二臭化水素酸塩;

1-[4-(N-{4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル}アミノメチル)
フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩;

1-[4-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノ
メチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五
塩酸塩;

1-[4-(N-{3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノ
メチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五
塩酸塩;

1-[5-ニトロ-3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミ
ノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・
五塩酸塩;

1-[5-ニトロ-3-(フェノチアジン-10-イルメチル)フェニルメチル]
-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩;

1-[3-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノ
メチル)-5-ニトロフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテト
ラデカン・五塩酸塩;

1-[3-(N-{3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)-5-ニトロフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ブromo-3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル}アミノメチル)-5-ブromoフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ブromo-3-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ブromo-3-(N-{3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{3-メチルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{3-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{3-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン；および

1-[3-(N-{1,3-ジフェニルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェ

ニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン；ならびに

それらのさらなる医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルおよび金属錯体。

【請求項 5】 以下の化合物からなる群から選択される請求項 2 記載の化合物：

1,4-ビス[2-(2-ベンゾイミダゾリルアミノ)-5,5-ジ(2-ピリジル)-4-オキソ-5H-イミダゾリン-3-イルメチル]ベンゼン、ビスートリフルオロ酢酸塩；

2,6-ビス[2-(2-ベンゾイミダゾリルアミノ)-5,5-ジ(2-ピリジル)-4-オキソ-5H-イミダゾリン-3-イルメチル]ピリジン、ビスートリフルオロ酢酸塩；および

1,4-ビス{[1-(2-ベンゾイミダゾリル)-1-グアニジノ]メチル}ベンゼン；ならびに

それらのさらなる医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルおよび金属錯体。

【請求項 6】 以下の化合物からなる群から選択される請求項 3 記載の化合物：

1-[4-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ニトロ-3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ブロモ-3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ブromo-3-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{3-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{3-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；および

1-[3-(N-{3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン；ならびに

それらのさらなる医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルおよび金属錯体。

【請求項7】 以下の化合物からなる群から選択される請求項6記載の化合物：

1-[4-(1,5-ジアザシクロオクタン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-[4-(2-グアニジノベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(5,6,14,15-ジベンゾ-1,4-ジオキサ-8,12-ジアザシクロペンタデカ-5,14-ジエン-8-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-[4-(アザシクロトリデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；および

1-[4-(1,4-ジアザシクロヘプタン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；ならびに

それらのさらなる医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルおよび金属錯体。

【請求項 8】 請求項 1 記載の化合物を投与することによる CXCR-4 受容体をアンタゴナイズする方法。

【請求項 9】 請求項 2 記載の化合物を投与することによる CXCR-4 受容体をアンタゴナイズする方法。

【請求項 10】 適当な医薬担体および請求項 1 記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 11】 適当な医薬担体および請求項 2 記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 12】 活性治療物質として使用するための請求項 1～7 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 13】 血小板減少症の治療用医薬の製造における請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 14】 血小板減少症の治療用医薬の製造における請求項 2 記載の化合物の使用。

【請求項 15】 有効量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、対象において TPO 受容体をアゴナイズする方法。

【請求項 16】 有効量の請求項 2 記載の化合物を投与することを含む、対象において TPO 受容体をアゴナイズする方法。

【請求項 17】 CXCR-4 受容体をアンタゴナイズするのに使用するための医薬の製造における請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 18】 CXCR-4 受容体をアンタゴナイズするのに使用するための医薬の製造における請求項 2 記載の化合物の使用。

【請求項 19】 CXCR-4 媒介疾患の治療方法であって、該治療を必要とする患者に、安全で有効な量の請求項 1 または 2 記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 20】 疾患が細菌、真菌および原生動物感染症、痛み、癌、血小板減少症、糖尿病、肥満症、食欲不振、病的飢餓、喘息、アレルギー、パーキン

ソン病、急性心不全、低血圧症、高血圧症、神経損傷、アテローム性動脈硬化症、尿閉、骨粗鬆症、狭心症、心筋梗塞、発作、潰瘍、良性前立腺肥大症、片頭痛、血管形成、嘔吐、精神病的小および神経学的な障害、ジスキネジア、ウイルス感染症、ならびに脊髄関連損傷からなる群から選択される請求項8または9記載の方法。

【請求項21】 疾患が不安、精神分裂症、躁鬱病、鬱病、譫妄、痴呆、精神遅滞、ハンチントン病およびジル・ド・ラ・ツレット症候群からなる群から選択される神経学的な疾患である請求項19記載の方法。

【請求項22】 疾患がAIDSの臨床的徴候を示すHIV感染および無症候性HIV感染から選択されるウイルス感染症である請求項19記載の方法。

【請求項23】 疾患が脊髄に対する損傷である請求項19記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、シクラム (cyclam) 誘導体、これらの化合物を含む医薬組成物、C X C R - 4 受容体アンタゴニストとしてのこれらの化合物の使用および血小板新生および巨核球新生のプロモーターとしてのこれらの化合物の使用に関する。

【0002】

(発明の背景)

当初は L E S T R / f u s i n として知られていた C X C R - 4 受容体は、1996年に α または C X C ケモカイン間質細胞由来ファクター 1 (S D F - 1) に対する受容体であることが示されており、現時点で改名された。S D F - 1 は、C X C R - 4 に対して特異的であると考えられ、この受容体を介してその走化性作用を媒介する。C X C R - 4 受容体は、種々の細胞型において広範囲にわたって発現され、S D F - 1 により媒介される一連の炎症応答に関与している。

【0003】

該受容体の広範囲に及ぶ分布は、細菌、真菌および原生動物感染症、痛み、癌、糖尿病、肥満症、食欲不振、病的飢餓、喘息、アレルギー、パーキンソン病、急性心不全、低血圧症、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、血管形成を含む病態、尿閉、骨粗鬆症、狭心症、心筋梗塞、発作、潰瘍、良性前立腺肥大症、片頭痛、嘔吐、精神病的および神経学的な障害（例えば、不安、精神分裂症、躁鬱病、鬱病、譫妄、痴呆、精神遅滞）およびジスキネジア（ハンチントン病およびジル・ド・ラ・ツレット症候群）、損傷したかまたは切断された脊髄および他の損傷関連病態を包含する多くの疾患分野との関わり合いをもたせる。

【0004】

さらに、C X C R - 4 は、細胞に感染するために T 刺激性 H I V - 1 ウイルス株により使用される補助受容体 (co-receptor) と定義されており、したがって、該受容体のアンタゴニストは、末期 H I V 感染および A I D S の治療に有用であり得る。

【0005】

上記に基づいて、CXCR-4受容体アンタゴニストは、上記疾患に伴う病態生理を減少させるための独特のアプローチを提供する。

【 0 0 0 6 】

本明細書に記載するとおり、意外なことに、ある種のシクロム誘導体がCXCR-4受容体アンタゴニストとして有効であるという知見を得た。

【 0 0 0 7 】

巨核球は、循環血小板の産生を引き起こす骨髄由来細胞である。それらは、ほとんどの種において骨髄細胞の<0.25%を構成するが、典型的な骨髄細胞の容積の>10倍である。Kuter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 11104-11108 (1994)を参照のこと。巨核球は、それらがそれらの核を複製するが、細胞分裂を受けない核内分裂として知られているプロセスを受け、それにより、多倍数体細胞を生じる。血小板数の減少に応答して、核内分裂速度は増し、高倍数体巨核球が形成され、巨核球の数は3倍まで増大する。Harker J. Clin. Invest. 47: 458-465 (1968)を参照のこと。対照的に、血小板数の上昇に応答して、核内分裂速度は低下し、低倍数体巨核球が形成され、巨核球の数は50%減少する。

【 0 0 0 8 】

循環血小板の質量が骨髄巨核球の核内分裂速度および数を調節する正確な生理学的フィードバックメカニズムは知られていない。このフィードバックループを媒介することに関与する循環血小板新生因子は、現在、トロンボポエチン(TPO)であると考えられている。さらに詳しくは、TPOは、血小板減少症を含む状況における主な体液性調節因子であることが証明されている。例えば、Metcalfe Nature 369:519-520 (1994)を参照のこと。TPOは、いくつかの研究において、血小板の数を増加させ、血小板の大きさを増大させ、レシピエント動物の血小板への同位体取込みを増加させることが証明されている。詳しくは、TPOは、いくつかの方法で巨核球新生に影響を及ぼすと考えられている：(1)巨核球の大きさおよび数の増加を引き起こす；(2)巨核球において、多倍数体の形態で、DNA含量の増加を引き起こす；(3)巨核球核内分裂を増加させる；(4)巨核球の増大した成熟を引き起こす；(5)骨髄において、小さいアセチル

コリンエステラーゼ陽性細胞の形態で、前駆細胞のパーセンテージの増加を引き起こす。

【 0 0 0 9 】

血小板 (platelet、thrombocyte) は、血液凝固に必要であるので、それらの数が非常に少ない場合、患者は、破局的な出血に由来する死のおそれがあり、TPOは、種々の血液疾患、例えば、主に血小板欠損による疾患の診断および治療の両方において有用な用途を有する可能性がある。TPOを用いた進行中の臨床試験により、TPOが患者に安全に投与され得ることが証明されている。さらに、最近の研究により、血小板減少症、特に、癌またはリンパ腫の治療としての化学療法、放射線治療または骨髓移植により引き起こされる血小板減少症の治療においてTPO療法の効力の推定についての基礎が得られた。例えば、McDonald (1992) *Am. J. Ped. Hematology/Oncology* 14: 8-21 (1992) を参照のこと。

【 0 0 1 0 】

TPOをコードする遺伝子は、クローン化および特徴付けが行なわれた。Kuter et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 11104-11108 (1994); Barley et al., *Cell* 77: 1117-1124 (1994); Kaushansky et al., *Nature* 369: 568-571 (1994); Wendling et al., *Nature* 369: 571-574 (1994); およびSauvage et al., *Nature* 369: 533-538 (1994) を参照のこと。トロンボポエチンは、潜在的なArg-Arg開裂部位により分離される2つの異なる領域を有する糖タンパク質である。アミノ末端領域は、ヒトおよびマウスにおいて非常によく保存されており、エリトロポエチンならびにインターフェロナーアルファおよびインターフェロナーベータとの多少のホモロジーを有する。カルボキシ末端領域は、広範囲に及ぶ種多様性を示す。

【 0 0 1 1 】

ヒトTPO受容体 (TPO-R ; c - m p lとしても知られている) についてのDNA配列およびコードされたペプチド配列は開示されている。Vigon et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 5640-5644 (1992) を参照のこと。TPO-Rは、N末端部分における保存されたC残基および膜貫通領域に近いWSXWSモチーフを包含する細胞外ドメインの一般的な構造設計により特徴付けられるへ

マトポエチン増殖因子受容体ファミリーの一員である。Bazan Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 6934-6938 (1990) を参照のこと。この受容体が造血において機能的役割を果たすという証明としては、その発現がマウスにおける脾臓、骨髄または胎児の肝臓に制限されるという観察結果 (Souyri et al. Cell 63: 1137-1147 (1990) を参照のこと) およびヒトにおける巨核球、血小板およびCD34⁺細胞に制限されるという観察結果 (Methia et al. Blood 82: 1395-1401 (1993) を参照のこと) が挙げられる。巨核球新生の重要な調節因子としてのTPO-Rについて、さらに、TPO-R RNAに対してアンチセンスの合成オリゴヌクレオチドへのCD34⁺細胞の曝露が赤芽球系または骨髄球系コロニー形成に影響を及ぼすことなく巨核球コロニーの出現を有意に阻害するということが証明された。幾人かの研究者は、該受容体が、G-CSFおよびエリトロポエチンに対する受容体に関する場合に類似するホモ二量体として機能すると主張している。

【0012】

血小板減少症に罹患している患者における血小板レベルの遅い回復は、重大な問題であり、血小板再生を促進することができる血液増殖因子アゴニストについての研究に緊急性を加えた。

【0013】

TPO模倣物として作用することにより血小板減少症を治療することができる化合物を提供することが望ましい。

【0014】

意外にもある種のシクラム誘導体がTPO受容体のアゴニストとして有効であるという知見を得たことを本明細書に記載したとおり、それらは、強力なTPO模倣物である。

【0015】

(発明の概要)

本発明は、下記式(I)および(II)で示される新規化合物、CXCR-4受容体アンタゴニストとしてのそれらの使用およびTPO受容体のアゴニストとしてのそれらの使用を含む。

【 0 0 1 6 】

本発明は、さらに、ヒトを包含する動物におけるCXCＲ－4受容体をアンタゴナイズする方法であって、かかる処置を必要とする対象に有効量の下記式（I）および（I I）で示される化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 1 7 】

本発明のさらなる態様において、本発明のTPO模倣物－CXCＲ－4受容体アンタゴニスト化合物を調製するのに有用な新規方法および新規中間体が提供される。

【 0 0 1 8 】

本発明には、医薬担体および本発明の方法に有用な化合物を含む医薬組成物が包含される。

【 0 0 1 9 】

本発明には、本発明のTPO模倣物－CXCＲ－4受容体アンタゴニスト化合物をさらなる活性成分と共投与（co-administering）する方法もまた包含される。

【 0 0 2 0 】

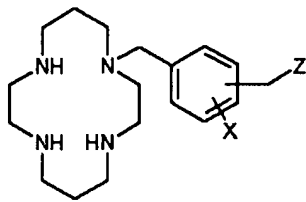
（発明の詳細な記載）

本発明の方法に有用な化合物は、下記式（I）および（I I）から選択される。

【 0 0 2 1 】

式（I）で示される化合物は、下記構造式：

【化4】



式（I）

〔式中、

—CH₂—Z 置換基は、テトラアザシクロテトラデカン置換基に対してメタ位またはパラ位にあり；

Z は、窒素結合ヘテロアリール、置換された窒素結合ヘテロアリール、環状アミン基、置換された環状アミン基、または、N Y¹ Y² を表し（ここで、Y¹ および Y² は、各々独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、C₃—C₁₂ アリール、置換された C₃—C₁₂ アリール、シクロアルキルおよび置換されたシクロアルキルである）；

X は、水素、アルキル、C₃—C₁₂ アリール、置換された C₃—C₁₂ アリール、アミノ、アルキルアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシルおよびカルボキサミドからなる群から選択される]

で示される化合物、ならびにその医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルおよび金属錯体である。

【 0 0 2 2 】

本発明の式 (I) で示される化合物のうち、窒素結合ヘテロアリールがベンゾイミダゾール、置換されたベンゾイミダゾール、フェノチアジン、置換されたフェノチアジンから選択される化合物が好ましい。

【 0 0 2 3 】

本発明の式 (I) で示される化合物のうち、窒素結合ヘテロアリールが置換されたベンゾイミダゾールである化合物が特に好ましい。

【 0 0 2 4 】

本発明の式 (I) で示される化合物のうち、環状アミン部分がピペラジン、ピペリジン、アザシクロヘプタン、ジアザシクロヘプタン、モルホリン、アザシクロトリデカン、5,6,14,15-ジベンゾ-1,4-ジオキサ-8,12-ジアザシクロペンタデカ-5,14-ジエン、1,4,7-トリオキサ-10-アザシクロドデカン、1,4,7,10-テトラオキサ-13-アザシクロペンタデカン、1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン、およびジアザシクロオクタンから選択される化合物が好ましい。

【 0 0 2 5 】

本発明の式 (I) で示される化合物のうち、環状アミン部分が 1,4-ジアザ

シクロヘプタン、アザシクロトリデカン、5,6,14,15-ジベンゾ-1,4-ジオキサ-8,12-ジアザシクロペンタデカ-5,14-ジエン、1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン、および1,5-ジアザシクロオクタンから選択される化合物が特に好ましい。

【 0 0 2 6 】

本発明の式 (I) で示される化合物のうち、 Y^1 および/または Y^2 で表される場合の C_1-C_{12} アリールが独立してフェニル、キノリン、チアゾール、ピラゾールおよびピリジンから選択される化合物が好ましい。

【 0 0 2 7 】

本発明の式 (I) で示される化合物のうち、 Y^1 および/または Y^2 で表される場合の C_1-C_{12} アリールが独立してフェニルおよびピラゾールから選択される化合物が特に好ましい。

【 0 0 2 8 】

本発明の式 (I) で示される化合物のうち、Xが水素、ニトロおよびハロゲンから選択される化合物が好ましい。

【 0 0 2 9 】

本明細書で用いる場合、「ヘテロアリール」なる用語は、別に定義しない限り、炭素原子3～16個を含み、ヘテロ原子1～3個を含む単環式または多環式芳香環（ただし、ヘテロ原子のうち1個は窒素であり、炭素原子が3個である場合には芳香環は少なくとも2個のヘテロ原子を含む）を意味する。

【 0 0 3 0 】

本明細書で用いる場合、ヘテロアリールの例としては、ベンゾイミダゾールおよびフェノチアジンが挙げられる。

【 0 0 3 1 】

本明細書で用いる場合、「環状アミン部分」なる用語は、別に特記しない限り、約5～24個の原子を含む窒素結合非芳香系単環式または多環式環系（含まれる原子のうち1～4個は、窒素原子であり、0～4個は、酸素原子であり、ヘテロ原子は、2個またはそれ以上の炭素原子により隔てられている）を意味し、該部分は、0～2個の縮合芳香環を含む。

【 0 0 3 2 】

本明細書で用いる場合、環状アミン部分の例としては、ピペラジン、ピペリジン、アザシクロヘプタン、ジアザシクロヘプタン、モルホリン、アザシクロトリデカン、5,6,14,15-ジベンゾ-1,4-ジオキサ-8,12-ジアザシクロペンタデカ-5,14-ジエン、1,4,7-トリオキサ-10-アザシクロドデカン、1,4,7,10-テトラオキサ-13-アザシクロペンタデカン、1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン、および1,5-ジアザシクロオクタンが挙げられる。

【 0 0 3 3 】

本明細書で用いる場合、「C₃-C₁₂ アリール」なる用語は、別に定義しない限り、炭素原子3～12個を含み、1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい単環式または多環式芳香環（ただし、炭素原子が3個である場合には芳香環は少なくとも2個のヘテロ原子を含み、炭素原子が4個である場合には芳香環は少なくとも1個のヘテロ原子を含む）を意味する。

【 0 0 3 4 】

本明細書で用いる場合、C₃-C₁₂ アリールの例としては、フェニル、ベンゾイミダゾール、フェノチアジン、キノリン、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ナフチル、3,4-メチレンジオキシフェニルおよびビフェニルが挙げられる。

【 0 0 3 5 】

本明細書で用いる場合、「ヘテロ原子」なる用語は、酸素、窒素または硫黄を意味する。

【 0 0 3 6 】

本明細書で用いる場合、「ハロゲン」なる用語は、臭素、ヨウ素、塩素およびフッ素から選択される置換基を意味する。

【 0 0 3 7 】

本明細書で用いる場合、「シクロアルキル」なる用語は、別に定義しない限り、非芳香系の不飽和または飽和の単環式または多環式のC₃-C₁₂を意味する。

【 0 0 3 8 】

本明細書で用いる場合、シクロアルキルおよび置換されたシクロアルキル置換基の例としては、シクロヘキシル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、2-エチルシクロヘキシル、プロピル 4-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシシクロヘキシル、4-カルボキシシクロヘキシルおよびシクロペンチルが挙げられる。

【 0 0 3 9 】

本明細書で用いる場合、「置換された」なる用語は、別に定義しない限り、対象となる化学的部分が、グアニジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アシルオキシ、アルキル、ピリジル、ピリミジル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、[(1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]、3, 4-メチレンジオキシフェニルメチル、フェニルアルキル、フェニルメチル、アルキルフェニル、ハロゲン置換されたフェニル、ジハロゲンハロゲン置換されたフェニル、チアゾール、グアニジノチアゾール、チオフエン、アセチル、N-アシルアミノ、ヒドロキシ、フラン、フェニル、 $-(CH_2)_g$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_n$ 、 R^7 、ニトロ、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチルおよび保護された-OH（ここで、gは、0～6であり、 R^6 は、水素またはアルキルであり、nは、0～2であり、 R^7 は、水素またはアルキルである）からなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基を有することを意味する。

【 0 0 4 0 】

本明細書で用いる場合、「保護ヒドロキシ」または「保護された-OH」なる用語は、“Protective Groups In Organic Synthesis” by Theodora W. Greene, Wiley-Interscience, 1981, New York に開示されている当該技術分野における慣用的な保護基により保護され得るアルコール性またはカルボン酸性の-OH基を意味する。保護ヒドロキシ基を含む化合物は、また、本発明の医薬上活性な化合物の調製における中間体としても有用である。

【 0 0 4 1 】

本明細書で用いる場合、「アルコキシ」なる用語は、アルキルが本明細書に記

載するとおりである－Ｏアルキルを意味し、－ＯＣＨ₃ および－ＯＣ(ＣＨ₃)₂ＣＨ₃ が挙げられる。

【 0 0 4 2 】

本明細書で用いる場合、「アシルオキシ」なる用語は、アルキルが本明細書に記載するとおりである－ＯＣ(Ｏ)アルキルを意味する。本明細書で用いる場合、アシルオキシ置換基の例としては、－ＯＣ(Ｏ)ＣＨ₃、－ＯＣ(Ｏ)ＣＨ(ＣＨ₃)₂ および－ＯＣ(Ｏ)(ＣＨ₂)₃ＣＨ₃ が挙げられる。

【 0 0 4 3 】

本明細書で用いる場合、「Ｎ－アシルアミノ」なる用語は、アルキルが本明細書に記載するとおりである－Ｎ(Ｈ)Ｃ(Ｏ)アルキルを意味する。本明細書で用いる場合、Ｎ－アシルアミノ置換基の例としては、－Ｎ(Ｈ)Ｃ(Ｏ)ＣＨ₃、－Ｎ(Ｈ)Ｃ(Ｏ)ＣＨ(ＣＨ₃)₂ および－Ｎ(Ｈ)Ｃ(Ｏ)(ＣＨ₂)₃ＣＨ₃ が挙げられる。

【 0 0 4 4 】

本明細書で用いる場合、「アルキル」なる用語ならびにそのおよび全ての炭素鎖においての誘導体は、Ｃ、－Ｃ、炭素原子を有する直鎖または分枝鎖状の飽和または不飽和炭化水素鎖を意味する。本明細書で用いる場合、アルキル置換基の例としては、－ＣＨ₃、－ＣＨ₂－ＣＨ₃、－ＣＨ₂－ＣＨ₂－ＣＨ₃、－ＣＨ(ＣＨ₃)₂、－Ｃ(ＣＨ₃)₃、－(ＣＨ₂)₃－ＣＨ₃、－ＣＨ₂－ＣＨ(ＣＨ₃)₂ および－ＣＨ(ＣＨ₃)－ＣＨ₂－ＣＨ₃、－ＣＨ＝ＣＨ₂ が挙げられる。

【 0 0 4 5 】

本明細書で用いる場合、「治療」なる用語およびその派生語は、予防的または治療的治療を意味する。

【 0 0 4 6 】

本明細書において引用した特許および特許出願を包含するがそれらに限定されない全ての刊行物は、あたかも完全に記載されているかのように出典明示により本明細書の記載とする。

【 0 0 4 7 】

式(ⅠⅠ)で示される化合物は、以下の構造式：

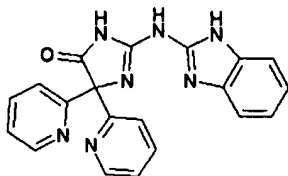


式 (11)

[式中、

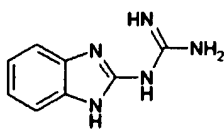
Y' は、

【化 5】



および

【化 6】



から選択される基を表し（ここで、Y'基は、アルキル、アルコキシ、ハロゲンおよびカルボキシからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよい）、

Aは、X'-置換されたアリールまたはヘテロアリール環を表す（ここで、X'は、水素、アルキル、アリール、アミノ、アルキルアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシルおよびカルボキサミドからなる群から選択される）；

ただし、Y'CH₂基は、相互にメタ位またはパラ位に配置される]
で示される化合物である。

【 0 0 4 8 】

本発明において有用な式 (1) で示される好ましい化合物は、以下の化合物からなる群から選択される：

1-[4-(4-アセチル-1-ピペラジノメチル)フェニルメチル]-1,4,8

, 1 1-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩 ;

1-[4-(1,4-ジアザシクロヘプタン-1-イルメチル)フェニルメチル]

-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩 ;

1-[4-(アザシクロヘプタン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8

, 1 1-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩 ;

1-[4-(1-ピペリジノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラ

アザシクロテトラデカン・五塩酸塩 ;

1-[4-(1-モルホリノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラ

アザシクロテトラデカン・五塩酸塩 ;

1-[4-(アザシクロトリデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,

8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩 ;

1-[4-(5,6,14,15-ジベンゾ-1,4-ジオキサ-8,12-ジアザ

シクロペンタデカ-5,14-ジェン-8-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,

, 8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩 ;

【 0 0 4 9 】

1-[4-(1,4,7-トリオキサ-10-アザシクロドデカン-10-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩

酸塩 ;

1-[4-(1,4,7,10-テトラオキサ-13-アザシクロペンタデカン-

13-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ

デカン・五塩酸塩 ;

1-[4-(1,4,10-トリオキサ-7,13-ジアザシクロペンタデカン-

7-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデ

カン・六塩酸塩 ;

1-{4-[4-(2-ピリジル)-1-ピペラジノメチル]フェニルメチル}-1

, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩 ;

1-{4-[4-(2-ピリミジル)-1-ピペラジノメチル]フェニルメチル}-

1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩 ;

1-[4-(2-グアニジノベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニルメ

チル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(1-ピペラジノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1,4-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]ピペラジン・十塩酸塩；

1-[4-(1,5-ジアザシクロオクタン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-(4-{ビス[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノメチル}フェニルメチル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・七塩酸塩；

1-(4-{[(2-アミノエチル)(3-アミノプロピル)アミノ]メチル})フェニルメチル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・七塩酸塩；

1-{4-[ジ-(2-ピリジル)アミノメチル]フェニルメチル}-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(2-チアゾリルアミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(2-グアニジノベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(2-アミノベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1,8-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・十二臭化水素酸塩；

1,11-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・十二臭化水素酸塩；

【 0 0 5 0 】

1-[4-(N-{3-(メチルアミノ)プロピル}-N-メチルアミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-[4-(N-{3,4-メチレンジオキシフェニルメチル}アミノメチル)フェ

ニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{3,5-ジフルオロフェニルメチル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(フェノチアジン-10-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ニトロ-3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ニトロ-3-(フェノチアジン-10-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル}アミノメチル)-5-ニトロフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)-5-ニトロフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)-5-ニトロフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ブロモ-3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・

五塩酸塩；

1-[5-ブromo-3-(フェノチアジン-10-イルメチル)フェニルメチル]
-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル}アミノメチル)
-5-ブromoフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン
・五塩酸塩；

1-[5-ブromo-3-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フ
ェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテ
トラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ブromo-3-(N-{3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フ
ェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテ
トラデカン・五塩酸塩；

【 0 0 5 1 】

1-[3-(N-{6-メチル-2-ニトロフェニル}アミノメチル)フェニルメ
チル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；および

1-[3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フ
ェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{1-メチル-3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミ
ノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・
五塩酸塩；

1-[4-(N-{3-メチルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメ
チル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{3-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチ
ル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸
塩；

1-[4-(N-{3-(2-フリル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェ
ニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{3-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチ
ル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸

塩；

1-[3-(N-{1-メチル-3-フェニルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン；

1-[3-(N-{3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン；

1-[3-(N-{1,3-ジフェニルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン；および

1-[3-(N-{3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-メチルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン；ならびに

それらのさらなる医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルおよび金属錯体。

【0052】

本発明のさらに好ましい化合物は、以下の化合物からなる群から選択される：

1-[4-(1,4-ジアザシクロヘプタン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-[4-(アザシクロヘプタン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(1-ピペリジノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(アザシクロトリデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

【0053】

1-[4-(5,6,14,15-ジベンゾ-1,4-ジオキサ-8,12-ジアザシクロペンタデカ-5,14-ジエン-8-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-[4-(1,4,10-トリオキサ-7,13-ジアザシクロペンタデカン-7-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデ

カン・六塩酸塩；

1-[4-[4-(2-ピリジル)-1-ピペラジノメチル]フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-[4-[4-(2-ピリミジル)-1-ピペラジノメチル]フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-[4-(2-グアニジノベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1,4-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]ピペラジン・十塩酸塩；

1-[4-(1,5-ジアザシクロオクタン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1,8-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・十二臭化水素酸塩；

1,11-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・十二臭化水素酸塩；

1-[4-(N-(4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-(4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル)アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-(3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル)アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ニトロ-3-(N-(3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル)アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ニトロ-3-(フェノチアジン-10-イルメチル)フェニルメチル]

－1, 4, 8, 11－テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1－[3－(N－{4－(2－グアニジノチアゾール－4－イル)フェニル}アミノメチル)－5－ニトロフェニルメチル]－1, 4, 8, 11－テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1－[3－(N－{3－(2－グアニジノチアゾール－4－イル)フェニル}アミノメチル)－5－ニトロフェニルメチル]－1, 4, 8, 11－テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1－[5－ブromo－3－(N－{3－(2－チエニル)ピラゾール－5－イル}アミノメチル)フェニルメチル]－1, 4, 8, 11－テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

【 0 0 5 4 】

1－[3－(N－{4－アミノ－2－メチルキノリン－6－イル}アミノメチル)－5－ブromoフェニルメチル]－1, 4, 8, 11－テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1－[5－ブromo－3－(N－{4－(2－グアニジノチアゾール－4－イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]－1, 4, 8, 11－テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1－[5－ブromo－3－(N－{3－(2－グアニジノチアゾール－4－イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]－1, 4, 8, 11－テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1－[3－(N－{3－(2－チエニル)ピラゾール－5－イル}アミノメチル)フェニルメチル]－1, 4, 8, 11－テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1－[4－(N－{3－メチルピラゾール－5－イル}アミノメチル)フェニルメチル]－1, 4, 8, 11－テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1－[4－(N－{3－(4－メチルフェニル)ピラゾール－5－イル}アミノメチル)フェニルメチル]－1, 4, 8, 11－テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1－[3－(N－{3－(4－メチルフェニル)ピラゾール－5－イル}アミノメチル)フェニルメチル]－1, 4, 8, 11－テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸

塩；

1-[3-(N-{3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン；および

1-[3-(N-{1,3-ジフェニルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン；ならびに

それらのさらなる医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルおよび金属錯体。

【 0 0 5 5 】

本発明に包含される最も好ましい化合物は、以下化合物からなる群から選択される：

1-[4-(1,5-ジアザシクロオクタン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-[4-(2-グアニジノベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(5,6,14,15-ジベンゾ-1,4-ジオキサ-8,12-ジアザシクロペンタデカ-5,14-ジエン-8-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-[4-(アザシクロトリデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(1,4-ジアザシクロヘプタン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩；

1-[4-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

【 0 0 5 6 】

1-[4-(N-{3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ニトロ-3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ブロモ-3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[5-ブロモ-3-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[4-(N-{3-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；

1-[3-(N-{3-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩；および

1-[3-(N-{3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン；ならびに

それらのさらなる医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルおよび金属錯体。

【 0 0 5 7 】

式(11)で示される好ましい化合物は、以下の化合物からなる群から選択される：

1,4-ビス[2-(2-ベンゾイミダゾリルアミノ)-5,5-ジ(2-ピリジル)-4-オキソ-5H-イミダゾリン-3-イルメチル]ベンゼン、ビス-トリフルオロ酢酸塩；

2,6-ビス[2-(2-ベンゾイミダゾリルアミノ)-5,5-ジ(2-ピリジル

)-4-オキソ-5H-イミダゾリン-3-イルメチル]ピリジン, ビスートリフルオロ酢酸塩; および

1,4-ビス{[1-(2-ベンゾイミダゾリル)-1-グアニジノ]メチル}ベンゼン;

またはそれらのさらなる医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルまたは金属錯体。

【0058】

医薬上許容される塩および錯体もまた本発明に包含される。亜鉛、銅、ニッケル、コバルトおよびロジウム錯体、塩酸塩、臭化水素酸塩ならびにトリフルオロ酢酸塩が好ましい。本発明の化合物は、1個またはそれ以上の不斉炭素を含有しているものがあり、ラセミ形態および光学活性形態で存在することがある。これらの化合物およびジアステレオマーの全ては、本発明の範囲内であることが意図される。

【0059】

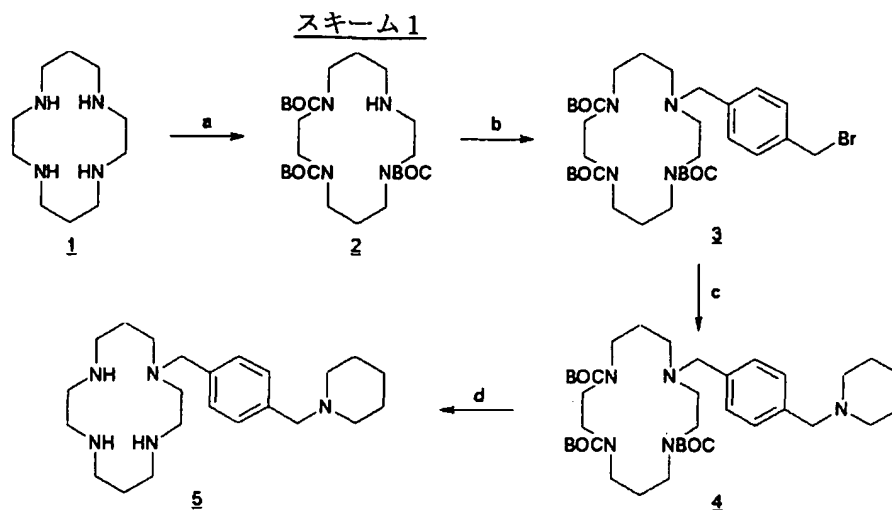
式(1)および(11)で示される化合物は、下記スキーム1~1V[ここで、ぶら下がり置換基(X、Z、A、Y'、Y¹、Y²およびX')は、式1および2における定義と同じであるが、ただし、該ぶら下がり置換基は、スキーム1~1Vのプロセスを操作不能にするような置換基を含まない]において示されるとおり調製される。出発物質は、全て、市販品であるか、または、当業者により市販の出発物質から容易に調製される。

【0060】

Xが水素を表す式Iで示される化合物は、スキーム1に示す方法に類似した方法により調製される。

【0061】

【化7】



a) BOC_2O 、 CH_2Cl_2 ; b) α, α' -ジブロモ-p-キシレン、 K_2CO_3 、 MeCN 、 60°C ; c) ピペリジン、 K_2CO_3 、 MeCN 、 60°C ; d) HCl 、ジオキサン、 CH_2Cl_2 。

【 0 0 6 2 】

市販の化合物 1 をそのトリ-tert-ブチルカルバメート誘導体 2 として保護し、遊離窒素についてアルキル化して化合物 3 を得る。ベンジルの臭素を適当な N 求核試薬で置換して保護前駆物質 4 を得、これを酸で脱保護して最終化合物 5 を得る。

【 0 0 6 3 】

- CH_2 -Z 置換基が「メタ」位にある化合物は、類似した方法により、市販の出発物質を使用して、または、市販の物質から容易に調製される物質を使用して、当業者により容易に調製され得る。

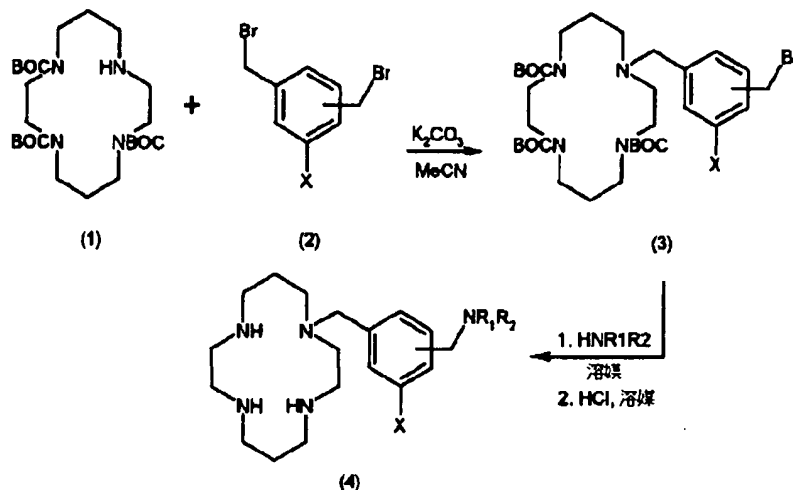
【 0 0 6 4 】

X が水素以外のものである式 I で示される化合物は、スキーム 2 において示される方法に類似した方法により調製される。また、Z が $\text{N} \text{Y}^1 \text{Y}^2$ を表す式 I で示される化合物は、スキーム 2 において示される方法に類似した方法により調製される。

【 0 0 6 5 】

【化 8】

スキーム 2



【 0 0 6 6 】

炭酸カリウムの存在下、適当な溶媒中、市販の化合物 1 を、文献の方法により調製した二臭化物 2 でアルキル化して一臭化物 3 を得た。塩基を添加するかまたは添加せずに、適当な溶媒中、3 をアミン R_1R_2NH (このスキームにおいて使用する場合、 R_1R_2 は、式 1 の $Y^1 Y^2$ である) と一緒に加熱して中間体を得、これを HCl で脱保護して最終化合物 4 を得た。

【 0 0 6 7 】

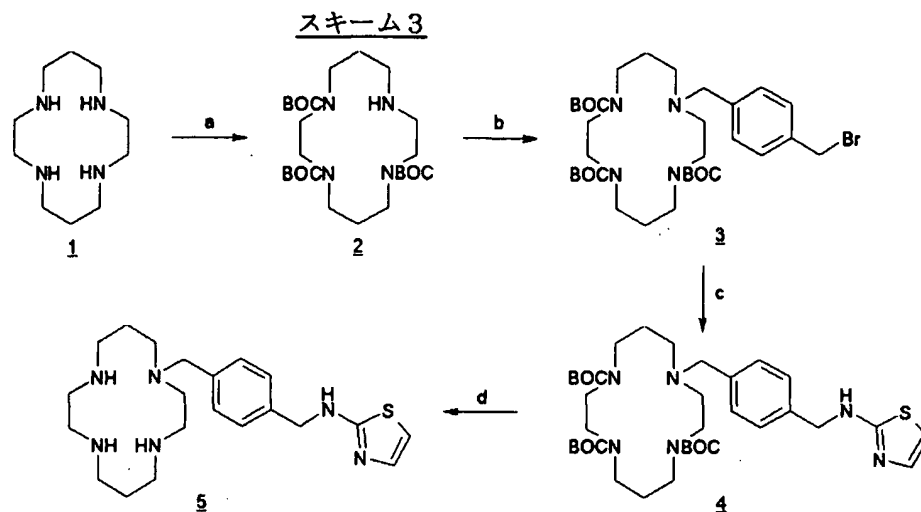
$-CH_2-$ Z 置換基が「メタ」位にある化合物は、類似した方法により、市販の出発物質を使用して、または、市販の物質から容易に調製される物質を使用して、当業者により容易に調製され得る。

【 0 0 6 8 】

Z が $NY^1 Y^2$ を表す式 I で示される化合物は、スキーム 3 において示される方法に類似した方法によっても調製される。

【 0 0 6 9 】

【 化 9 】



a) BOC_2O 、 CH_2Cl_2 ; b) α, α' -ジブロモ-p-キシレン、 K_2CO_3 、MeCN、 60°C ; c) 2-アミノチアゾール、 K_2CO_3 、MeCN、 60°C ; d) HCl、ジオキサン、 CH_2Cl_2 。

【 0 0 7 0 】

市販の化合物 1 をトリ-tert-ブチルカルバメート誘導体 2 として保護し、これを遊離窒素についてアルキル化して化合物 3 を得た。ベンジルの臭素を適当な N 求核試薬と置換して保護前駆物質 4 を得、これを酸で脱保護して最終化合物 5 を得た。

【 0 0 7 1 】

-CH₂-Z 置換基が「メタ」位にある化合物は、類似した方法により、市販の出発物質を使用して、または、市販の物質から容易に調製される物質を使用して、当業者により容易に調製され得る。

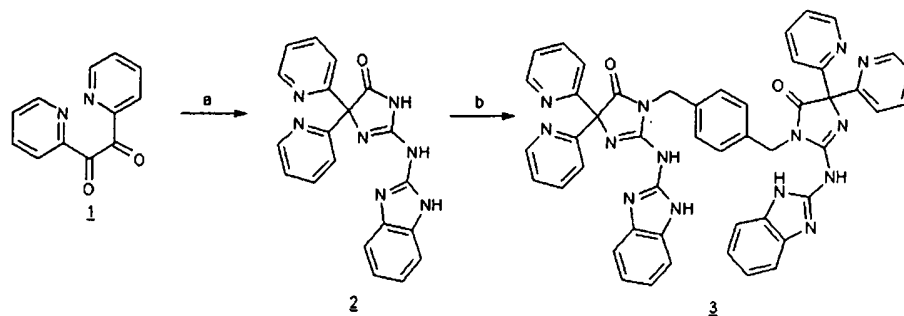
【 0 0 7 2 】

式 (11) で示される化合物は、スキーム 4 に示される方法に類似した方法により調製される。

【 0 0 7 3 】

【 化 1 0 】

スキーム 4



a) 2-グアニジノベンゾイミダゾール、NaOH、室温；b) α, α' -ジブロモ-p-キシレン、DMF、室温。

【 0 0 7 4 】

市販の化合物 1 を 2-グアニジノベンゾイミダゾールと縮合して転位生成物 2 を得、これをそのナトリウム塩に転換し、二価の求電子試薬で位置選択的にアルキル化して化合物 3 を得る。

【 0 0 7 5 】

適当な操作およびいずれもの化学官能基の保護を用いて、式 (I) および (I I) で示される残りの化合物の合成は、上記方法および実験の項に記載する方法に類似した方法により行なわれる。

【 0 0 7 6 】

本発明の化合物の医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルおよび金属錯体は、容易に入手可能な出発物質を使用して当業者により容易に調製される。

【 0 0 7 7 】

ヒトおよび他の哺乳動物の治療に式 (I) または (I I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルもしくは金属錯体を使用するためには、通常、標準的な製薬業務に従って、医薬組成物として製剤化される。

【 0 0 7 8 】

本発明の化合物は、C X C R - 4 受容体アンタゴニストとして作用することが

判明したので、それらは、細菌、真菌および原生動物感染症、痛み、血小板減少症、癌、糖尿病、肥満症、食欲不振、病的飢餓、喘息、アレルギー、パーキンソン病、急性心不全、低血圧症、高血圧症、神経損傷、アテローム性動脈硬化症、尿閉、骨粗鬆症、狭心症、心筋梗塞、発作、潰瘍、良性前立腺肥大症、片頭痛、血管形成、嘔吐、精神病的および神経学的な障害（例えば、不安、精神分裂症、躁鬱病、鬱病、譫妄、痴呆、精神遅滞）およびジスキネジア（ハンチントン病およびジル・ド・ラ・ツレット症候群）、ウイルス感染症、例えば、AIDSの臨床徴候を有する患者におけるHIV感染を包含するがこれらに限定されない疾患の治療、ならびに、無症候性HIV感染患者の治療に有用である。本発明の化合物は、また、損傷したかまたは切断された脊髄および他の損傷関連病態の治療にも有用である。

【 0 0 7 9 】

本明細書に記載する血小板減少症の治療は、血小板の産生を増強することにより達成される。

【 0 0 8 0 】

本明細書で用いる場合、「共投与」なる用語およびその派生語は、本発明のTPO模倣物の態様に関する場合、本明細書に記載したTPO模倣化合物、ならびに化学療法誘発性血小板減少症および骨髄移植および血小板産生の抑制を伴う他の症状を包含する血小板減少症を治療することが知られているさらなる活性成分（複数も可）の同時投与またはいずれかの独立した連続投与法を意味する。好ましくは、投与が同時ではない場合、化合物は、お互いに極めて近い時間内に投与される。さらにまた、化合物が同一の投与剤形で投与されるかは問題ではなく、例えば、一の化合物を局所投与し、もう1つの化合物を経口投与してもよい。

【 0 0 8 1 】

本発明の化合物は、TPO模倣物として活性であることが判明したので、それらは、血小板減少症および血小板産生の抑制を伴う他の症状を治療する際に治療的有用性を示す。

【 0 0 8 2 】

TPO模倣物としての効力の決定において、以下のアッセイを用いた：

【 0 0 8 3 】

ルシフェラーゼアッセイ

本発明の化合物を、Lamb, et al., Nucleic Acids Research 23: 3283-3289 (1995) および Seidel, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 92: 3041-3045 (1995) に開示されているようなルシフェラーゼアッセイにおいて、そこで使用されている H e p G 2 細胞の代わりに T P O 応答性 B a F 3 細胞系 (Vigon et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89, 5640-5644) を用いることにより、T P O 受容体の模倣物としての効力について試験した。ネズミ B a F 3 細胞は、T P O 受容体を発現し、T P O に応答して、主にネズミおよびヒトの骨髄細胞において観察される S T A T (シグナル伝達物質および転写活性物質) 活性化のパターンに厳密に匹敵する。

【 0 0 8 4 】

本発明の最も好ましい化合物のうちいくつかは、また、ヒト U T - 7 / T P O 白血病性巨核球細胞系 (Komatsu, N. et al., Blood, 1996, 87, 4552-4560) を使用するインビトロ増殖アッセイにおいても活性であった。U T - 7 / T P O 細胞は、T P O - R を発現し、増殖および生存について T P O の存在に絶対的に依存している。同様に、本発明の最も好ましい化合物のうちいくつかは、また、ヒト骨髄細胞由来の巨核球の成熟を刺激することにおいてもポジティブであった。このアッセイにおいて、精製したヒト C D 3 4 + 前駆細胞を試験化合物と一緒に培養液中で 1 0 日間インキュベートし、次いで、巨核球マーカーである膜貫通糖タンパク質 C D 4 1 (g p 1 1 b) を発現する細胞の数をフローサイトメトリー (Cwirla, S. E. et al Science, 1997, 276, 1696-1699 を参照のこと) により測定した。

【 0 0 8 5 】

本発明の範囲内の医薬上活性な化合物は、それを必要とするヒトを包含する哺乳動物において T P O 模倣物として有用である。

【 0 0 8 6 】

本発明の範囲内の好ましい化合物のうちいくつかは、ルシフェラーゼアッセイにおいて 0.1 ~ 3 0 u M の濃度で対照 (対照は、T P O に対する最大応答であ

る) の約5%~100%の活性化を示した。本発明の好ましい化合物は、また、0.1~30 μ Mの濃度でUT-7/TPO細胞の増殖を促進した。本発明の好ましい化合物は、また、0.1~30 μ Mの濃度でCD41巨核球アッセイにおいても活性を示した。

【0087】

ルシフェラーゼアッセイにおける実施例46の化合物の活性は、2.7 μ MのEC50でもって最大TPO効果の86%である。

【0088】

本発明の一の態様は、血小板産生を増強するのに有効な量の上記式(I)または(II)で示される化合物を投与することを含む、血小板減少症および血小板産生の抑制を伴う他の症状の治療方法を提供する。式(I)および(II)で示される化合物は、また、証明されたそれらのTPO模倣物として作用する能力のため、上記病態の治療方法をもたらす。該薬物は、それを必要とする患者に、静脈内、筋肉内、経口、皮下、皮内、および非経口投与を包含するがこれらに限定されない慣用的な投与経路により投与され得る。

【0089】

血小板産生を増強するのに有効な量の上記式(I)または(II)で示される化合物を投与することを含む、血小板減少症および血小板産生の抑制を伴う他の症状を治療する方法を提供する。式(I)および(II)で示される化合物は、また、証明されたそれらのTPO模倣物として作用する能力のために、上記病態の治療方法をもたらす。該薬物は、それらを必要とする患者に、静脈内、筋肉内、経口、皮下、経皮および非経口投与を包含するがこれらに限定されない慣用的な投与経路により投与され得る。

【0090】

医薬製剤は、所望の経口または非経口生成物を得るために、適宜、成分を混合、造粒、および圧縮(錠剤形に必要な場合)すること、または混合、充填および溶解することを含む薬化学者の慣用的な技法に従って調製される。

【0091】

上記医薬投与単位における本発明の医薬上活性な化合物の投与量は、好ましく

は活性化合物0.001～100mg/kgの範囲から選択される有効な無毒性量であり、好ましくは、0.001～50mg/kgである。本発明の医薬上活性な化合物を必要とするヒト患者を治療する場合、好ましくは、選択された投与量を1日に1～6回経口または非経口投与する。非経口投与の好ましい方法としては、局所投与、直腸投与、経皮投与、注射、または輸液による連続投与が挙げられる。ヒト投与用の経口投与単位は、好ましくは、活性化合物0.05～3500mgを含有する。低い投与量を投与する経口投与が好ましい。しかしながら、高い投与量での非経口投与もまた、患者にとって安全かつ好都合である場合には使用することができる。

【0092】

投与されるべき最適な投与量は、当業者により容易に決定され得、使用における個々の活性、製剤の強度、投与形態、および病状の進行により変化するであろう。患者の年齢、体重、食餌、および投与時間を包含する、治療される個々の患者に依存するさらなる因子は、投与の調節を必要にする。

【0093】

ヒトを包含する哺乳動物におけるTPO模倣活性を誘発する本発明の方法は、かかる活性を必要とする対象に、有効なTPO模倣量の本発明の医薬上活性な化合物を投与することを含む。

【0094】

本発明は、また、TPO模倣物として使用するための医薬の調製における式(I)または(I I)で示される化合物の使用を提供する。

【0095】

本発明は、また、治療用医薬の調製における式(I)または(I I)で示される化合物の使用を提供する。

【0096】

本発明は、また、血小板産生の増強用医薬の調製における式(I)または(I I)で示される化合物の使用を提供する。

【0097】

本発明は、また、血小板減少症の治療用医薬の調製における式(I)または(

ⅠⅠ) で示される化合物の使用を提供する。

【 0 0 9 8 】

本発明は、また、式 (Ⅰ) または (ⅠⅠ) で示される化合物および医薬上許容される担体を含む T P O 模倣物として使用するための医薬組成物を提供する。

【 0 0 9 9 】

本発明は、また、式 (Ⅰ) または (ⅠⅠ) で示される化合物および医薬上許容される担体を含む、血小板減少症の治療用医薬組成物を提供する。

【 0 1 0 0 】

本発明は、また、式 (Ⅰ) または (ⅠⅠ) で示される化合物および医薬上許容される担体を含む血小板産生の増強用医薬組成物を提供する。

【 0 1 0 1 】

さらに、本発明の医薬上活性な化合物は、C X C R - 4 受容体をアンタゴナイズすることが知られているか、または、C X C R - 4 受容体アンタゴニストで治療可能な病態に対して治療効果を示す他の化合物、または、化学療法誘発性血小板減少症および骨髄移植および血小板産生の抑制を伴う他の症状を包含する血小板減少症を治療することが知られている他の化合物、または、T P O 模倣物と併用した場合に有用性を有することが知られている化合物などのさらなる活性成分と共投与することができる。

【 0 1 0 2 】

本発明の化合物を本発明に従って投与した場合には、許容されない毒物学的作用は、全く予想されない。

【 0 1 0 3 】

式 (Ⅰ) および (ⅠⅠ) で示される化合物の、C X C R - 4 受容体のアンタゴニストとしての活性は、以下の試験により証明される。

【 0 1 0 4 】

C X C R - 4 / S D F - 1 アッセイプロトコール

S D F - 1 受容体でトランスフェクトした R B L をアッセイプレートに播種した。染料添加緩衝液 (E M E M w / アール塩 w / L - グルタミンおよび 1 X スルフィンピロゾン (S u l p h i n p y r o z o n e)) ならびに 1 0 % B S A 、

100 μ L) を各ウェルに添加し、該プレートを37℃で90分間インキュベートした。該プレートから染料添加緩衝液を吸引した。加水分解緩衝液 (EMEM w/アール塩 w/L-グルタミンおよび1Xスルフィニピロゾン、100 μ L) を各ウェルに添加し、該プレートを37℃で10分間インキュベートした。該細胞を洗浄緩衝液 (1Xクレブス・リンゲル、15 mM HEPES、1 mM MgCl₂、1 mM CaCl₂および1Xスルフィニピロゾンならびに0.10%ゼラチン) で3回洗浄し、次いで、洗浄緩衝液を各ウェルに分配した (100 μ L/ウェル)。該プレートを37℃で10分間インキュベートし、次いで、FLIPRTM (モレキュラー・デバイシズ (Molecular Devices)) 中に置いた。ゼラチン緩衝液 (1Xクレブス・リンゲル、15 mM HEPES、1 mM MgCl₂、1 mM CaCl₂および0.10%ゼラチン、50 μ L) 中の試験化合物を細胞と一緒に3分間予備インキュベートし、次いで、リガンド (SDF-1アルファ/PBSF、最終濃度15 nM) を添加した。該プレートを、絶えず測定しながら2分間インキュベートした。

【 0 1 0 5 】

さらなる労作を伴わずに、当業者は、上記記載を使用して、本発明を最も完全に利用することができると考えられる。したがって、以下の実施例は、単に例示することを意図するものであり、如何なる場合も本発明の範囲を限定するものではない。

【 0 1 0 6 】

実験的詳述

実施例 1

1-[4-(4-アセチル-1-ピペラジノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩の調製

a) 1-[4-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(*t*-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

アセトニトリル (500 mL) 中、60℃で、 α, α' -ジブromo-*p*-キシレン (36.0 g、136 mmol) を、溶解するまで攪拌した。炭酸カリウム (3.5 g、25.3 mmol) を添加し、次いで、1,4,8-トリ-(*t*-ブチル

オキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン (B. Boitrel et. al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 4995) (6.0 g、11.98 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 中溶液を滴下した。該混合物を6時間攪拌し、冷却し、部分蒸発させた。過剰のジブロモキシレンを濾去し、母液を真空蒸発させ、クロマトグラフィー (シリカゲル、50%ジクロロメタン/ヘキサン~2%メタノール/ジクロロメタン) に付して標記化合物を泡沫体として得た (7.4 g、90%)。MS (ES+) m/e 683 および 685 [M+H]⁺。

【0107】

b) 1-[4-(4-アセチル-1-ピペラジノメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

1-[4-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン (326 mg、0.477 mmol)、1-アセチルピペラジン (95 mg、0.741 mmol) および無水炭酸カリウム (350 mg、2.53 mmol) のアセトニトリル (30 mL) 中混合物と一緒に、50℃で1時間、強く攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0~3%メタノール/ジクロロメタン) によって精製して、標記化合物を油状物として得た (300 mg、86%)。MS (ES+) m/e 731 [M+H]⁺。

【0108】

c) 1-[4-(4-アセチル-1-ピペラジノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

1-[4-(4-アセチル-1-ピペラジノメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン (175 mg、0.239 mmol) の1,4-ジオキサン (1.0 mL) 中溶液に1,4-ジオキサン中4M塩化水素溶液 (1.0 mL) を添加した。該混合物を2時間放置し、白色固体を回収し、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルおよびヘキサンで連続的に洗浄した。

吸湿性固体を真空乾燥させて (80℃)、標記化合物 (35 mg、34%) を

得た。

MS (ES+) m/e 431 [M+H]⁺。

【0109】

実施例 2

1-[4-(1,4-ジアザシクロヘプタン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩の調製

1-アセチルピペラジンの代わりにホモピペラジンを使用した以外は実施例 1 (a) - (c) の方法に従って、標記化合物を調製した (全収率 27%)。¹H NMR (300 MHz, d3-MeOD/D₂O) δ 7.67 (d, 2H)、7.50 (d, 2H)、4.52 (s, 2H)、3.98 (s, 2H)、3.90 (s, 2H)、3.62 (m, 2H)、3.53-3.20 (m, 8H)、3.15 (m, 2H)、2.95 (m, 4H)、2.35 (m, 2H)、2.19 (m, 4H)、2.09 (m, 2H)、1.26 (m, 4H)。

【0110】

実施例 3

1-[4-(アザシクロヘプタン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩の調製

1-アセチルピペラジンの代わりにヘキサメチレンイミンを使用した以外は実施例 1 (a) - (c) の方法に従って、標記化合物を調製した (全収率 45%)。MS (ES+) m/e 402 [M+H]⁺。

【0111】

実施例 4

1-[4-(1-ピペリジノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩の調製

1-アセチルピペラジンの代わりにピペリジンを使用した以外は実施例 1 (a) - (c) の方法に従って、標記化合物を調製した (全収率 75%)。MS (ES+) m/e 388 [M+H]⁺。

【0112】

実施例 5

1-[4-(1-モルホリノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラ
アザシクロテトラデカン・五塩酸塩の調製

1-アセチルピペラジンの代わりにモルホリンを使用した以外は実施例1(a)-(c)の方法に従って、標記化合物を調製した(全収率60%)。¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.7-7.5 (m, 4H)、4.5 (s, 2H)、4.1 (m, 4H)、3.8 (br m, 2H)、3.6-3.0 (br m, 16H)、2.2 (br s, 4H)、1.2 (s, 4H)。

【0113】

実施例6

1-[4-(アザシクロトリデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩の調製

1-アセチルピペラジンの代わりにアザシクロトリデカンを使用した以外は実施例1(a)-(c)の方法に従って、標記化合物を調製した(全収率13%)。MS (ES+) m/e 522 [M+H+HCl]⁺。

【0114】

実施例7

1-[4-(5,6,14,15-ジベンゾ-1,4-ジオキサ-8,12-ジアザシクロペンタデカ-5,14-ジエン-8-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩の調製

1-アセチルピペラジンの代わりに5,6,14,15-ジベンゾ-1,4-ジオキサ-8,12-ジアザシクロペンタデカ-5,14-ジエンを使用した以外は実施例1(a)-(c)の方法に従って、標記化合物を調製した(全収率42%)。¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO, D₂O) δ 7.90-6.95 (m, 12H)、4.7-4.1 (m, 14H)、3.5 (s, 2H)、3.45 (s, 2H)、3.5-3.0 (br m, 6H)、2.85-2.30 (br m, 2H)、2.3-2.0 (br m, 6H)、1.2 (br s, 6H)。

【0115】

実施例8

1-[4-(1,4,7-トリオキサ-10-アザシクロドデカン-10-イルメ

チル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩の調製

1-アセチルピペラジンの代わりに1-アザ-12-クラウンを使用した以外は実施例1(a)-(c)の方法に従って、標記化合物を調製した(全収率86%)。MS(ES+) m/e 478 $[M+H]^+$ 。

【0116】

実施例9

1-[4-(1,4,7,10-テトラオキサ-13-アザシクロペンタデカン-13-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩の調製

1-アセチルピペラジンの代わりに1-アザ-15-クラウン-5を使用した以外は実施例1(a)-(c)の方法に従って、標記化合物を調製した(全収率50%)。MS(ES+) m/e 522 $[M+H]^+$ 。

【0117】

実施例10

1-[4-(1,4,10-トリオキサ-7,13-ジアザシクロペンタデカン-7-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩の調製

1-アセチルピペラジンの代わりに1,4,10-トリオキサ-7,13-ジアザシクロペンタデカンを使用した以外は実施例1(a)-(c)の方法に従って、標記化合物を調製した(全収率21%)。MS(ES+) m/e 261 $[M+2H]^{2+}$ 、557。

【0118】

実施例11

1-{4-[4-(2-ピリジル)-1-ピペラジノメチル]フェニルメチル}-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩の調製

1-アセチルピペラジンの代わりに1-(2-ピリジル)ピペラジンを使用した以外は実施例1(a)-(c)の方法に従って、標記化合物を調製した(全収率24%)。MS(ES+) m/e 466 $[M+H]^+$ 、502。

【 0 1 1 9 】

実施例 1 2

1 - { 4 - [4 - (2 - ピリミジル) - 1 - ピペラジノメチル] フェニルメチル } -
1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩の調製

1 - アセチルピペラジンの代わりに 1 - (2 - ピリミジル) ピペラジンを使用し
た以外は実施例 1 (a) - (c) の方法に従って、標記化合物を調製した (全収
率 25 %) 。 MS (ES +) m / e 467 [M + H] ⁺ 、 503 。

【 0 1 2 0 】

実施例 1 3

1 - [4 - (2 - グアニジノベンゾイミダゾール - 1 - イルメチル) フェニルメ
チル] - 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩の調製

a) 1 - [4 - (2 - グアニジノベンゾイミダゾール - 1 - イルメチル) フェニ
ルメチル] - 4, 8, 11 - トリ - (t - ブトキシカルボニル) - 1, 4, 8, 11 - テ
トラアザシクロテトラデカン

1 - [4 - (プロモメチル) フェニルメチル] - 4, 8, 11 - トリ - (t - ブトキ
シカルボニル) - 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカン (293 mg 、
0.429 mmol) および 2 - グアニジノベンゾイミダゾール (225 mg 、
1.28 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中混合物を攪拌し、還流させな
がら 30 分間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー
(シリカゲル、0 ~ 5 % メタノール / ジクロロメタン) により精製して標記化
合物を黄色ガム状物として得た (115 mg 、 34 %) 。 MS (ES +) m / e
778 [M + H] ⁺ 。

【 0 1 2 1 】

b) 1 - [4 - (2 - グアニジノベンゾイミダゾール - 1 - イルメチル) フェニ
ルメチル] - 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

1 - [4 - (2 - グアニジノベンゾイミダゾール - 1 - イルメチル) フェニルメ
チル] - 4, 8, 11 - トリ - (t - ブトキシカルボニル) - 1, 4, 8, 11 - テトラ
アザシクロテトラデカン (115 mg 、 0.148 mmol) の 1, 4 - ジオキサ
ン (2.0 mL) 中溶液に塩化水素の 1, 4 - ジオキサン中 4 M 溶液 (1.5 mL

）を添加した。該混合物を一夜放置し、赤色固体を回収し、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルおよびヘキサンで連続的に洗浄した。

吸湿性固体を真空乾燥させて（80℃）、標記化合物（72mg、73%）を得た。MS（ES+） m/e 478 $[M+H]^+$ 。

【0122】

実施例14

1-[4-(1-ピペラジノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩の調製

1-アセチルピペラジンの代わりにピペラジンを使用した以外は実施例1（a）-（c）の方法に従って、標記化合物を調製した（全収率32%）。MS（ES+） m/e 389 $[M+H]^+$ 。

【0123】

実施例15

1,4-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]ピペラジン・十塩酸塩の調製

a) 1,4-ビス-[4-[4,8,11-トリ-(*t*-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル]フェニルメチル]ピペラジン

1-[4-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(*t*-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン（287mg、0.449mmol）、ピペラジン（92mg、1.07mmol）および無水炭酸カリウム（100mg、0.724mmol）のアセトニトリル（5mL）中混合物と一緒に、50℃で1時間、強く攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、0～5%メタノール/ジクロロメタン）により精製して標記化合物を油状物として得た（114mg、21%）。

MS m/e 646 $[M+2H]^2+$ 。

【0124】

b) 1,4-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]ピペラジン・十塩酸塩

1-[4-(4-アセチル-1-ピペラジノメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(*t*-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンの代わりに1,4-ビス-[4-[4,8,11-トリ-(*t*-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル]フェニルメチル]ピペラジンを使用した以外は実施例1(c)の方法に従って、標記化合物を調製した(全収率56%)。MS(ES+) m/e 346 $[M+2H]^+$ 。

【0125】

実施例16

1-[4-(1,5-ジアザシクロオクタン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩の調製

1-アセチルピペラジンの代わりに1,5-ジアザシクロオクタン・二臭化水素酸塩(G. Ewin et al., J. Chem. Res., Synop., 1985, 11, 334)を使用した以外は実施例1(a)-(c)の方法に従って、標記化合物を調製した(全収率6%)。¹H NMR(300MHz, d_6 -DMSO/ D_2O) δ 7.74(s, 4H)、4.43(br s, 4H)、3.6-3.0(br m, 20H)、2.21(br m, 12H)。

【0126】

実施例17

1-(4-{ビス[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノメチル}フェニルメチル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・七塩酸塩

a) 1-[4-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(*t*-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

アセトニトリル(500mL)中、60℃で、 α, α' -ジブromo-p-キシレン(36.0g、136mmol)を、溶解するまで攪拌した。炭酸カリウム(3.5g、25.3mmol)を添加し、次いで、1,4,8-トリ-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン(B. Boitrel et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 4995)(6.0g、11.98mmol)のアセトニトリル(100mL)中溶液を滴下した。該混合物を6時間攪拌

し、冷却し、部分蒸発させた。過剰のジブロモキシレンを濾去し、母液を真空蒸発させ、クロマトグラフィー（シリカゲル、50%ジクロロメタン／ヘキサン～2%メタノール／ジクロロメタン）に付して標記化合物を泡沫体として得た（7.4 g、90%）。MS（ES+）m/e 683および685 [M+H]⁺。

【 0 1 2 7 】

b) 1-(4-{ビス[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノメチル}フェニルメチル)-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

1-[4-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン（279 mg、0.408 mmol）、N,N,N',N'-テトラエチルジエチレントリアミン（211 μ L、0.820 mmol）および無水炭酸カリウム（100 mg、0.724 mmol）のアセトニトリル（5 mL）中混合物と一緒に、50℃で1時間、強く攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、0～5%メタノール／ジクロロメタン）により精製して標記化合物を油状物として得た（210 mg、63%）。

MS（ES+）m/e 818 [M+H]⁺。

【 0 1 2 8 】

c) 1-(4-{ビス[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノメチル}フェニルメチル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・七塩酸塩

1-(4-{ビス[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノメチル}フェニルメチル)-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン（200 mg、0.244 mmol）の1,4-ジオキサン（2.0 mL）中溶液に塩化水素のジエチルエーテル中4 M溶液（1.5 mL）を添加した。該混合物を一夜放置し、固体を回収し、ジエチルエーテルおよびヘキサンで連続的に洗浄した。

吸湿性固体を真空乾燥させて（80℃）、標記化合物（100 mg、53%）を得た。¹H NMR（300 MHz, d6-DMSO/D₂O） δ 7.6（m, 4H）、4.0-2.9（br m, 24H）、2.2（br s, 4H）、1.1

1 (m, 12H)、1.07 (t, 12H)。

【 0 1 2 9 】

実施例 18

1 - { 4 - [(2 - アミノエチル) (3 - アミノプロピル) アミノメチル] フェニルメチル } - 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカン・七塩酸塩

a) (2 - フタルイミドエチル) (3 - フタルイミドプロパー 1 - イル) アミン N - (2 - アミノエチル) - 1, 3 - プロパンジアミン (10.0 mL、79.2 mmol)、無水フタル酸 (24.6 g、166 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (1.0 g、5.26 mmol) のトルエン (500 mL) 中混合物を攪拌し、ディーン・スターク・ヘッド (Dean & Stark head) を使用して還流させながら 5 時間加熱した。該混合物を冷却し、ヘキサンで希釈した。固体を回収し、エーテルおよびヘキサンで洗浄し、乾燥させて標記化合物を薄黄色の固体として得た (21 g、72%)。MS (ES+) m/e 378 [M + H]⁺。

【 0 1 3 0 】

b) 1 - [4 - { (2 - フタルイミドエチル) (3 - フタルイミドプロパー 1 - イル) アミノ } メチル] フェニルメチル } - 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

N, N, N', N' - テトラエチルジエチレントリアミンの代わりに (2 - フタルイミドエチル) (3 - フタルイミドプロパー 1 - イル) アミンを使用した以外は実施例 1 (a) - 1 (c) の方法に従って、標記化合物を調製した (全収率 58%)。MS (ES+) m/e 341 [M + 2 H]²⁺。

【 0 1 3 1 】

c) 1 - (4 - { (2 - アミノエチル) (3 - アミノプロピル) アミノ } メチル) フェニルメチル } - 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカン・七塩酸塩

エタノール (5 mL) 中の 1 - [4 - { (2 - フタルイミドエチル) (3 - フタルイミドプロパー 1 - イル) アミノ } メチル] フェニルメチル } - 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩 (200 mg、0.234 mmol) をヒドラジン・水和物 (2.0 mL、64.2 mmol) で処理し、60℃で 4 時間

攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を炭酸カリウムを含有するジエチルエーテル中でスラリー化した。該混合物を濾過し、濾液をHClの1,4-ジオキサン中4M溶液で処理し、この混合物を一夜放置した。固体を回収し、ジエチルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、次いで、真空乾燥させて(80℃)、標記化合物を得た(150mg、95%)。MS(ES+) m/e 456 [M+HCl+H]⁺。

【0132】

実施例19

1-{4-[ジ-(2-ピリジル)アミノメチル]フェニルメチル}-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

a) 1-{4-[ジ-(2-ピリジル)アミノメチル]フェニルメチル}-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

2,2'-ジピリジルアミン(77mg、0.500mmol)を水素化ナトリウム(鉱油中60%分散物18.8mg、0.470mmol)の無水DMF(10mL)中懸濁液に添加し、該混合物を、窒素下、25℃で1時間攪拌した。1-[4-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン(292mg、0.427mmol)の無水DMF中溶液を添加し、該混合物を一夜攪拌した。水を添加し、該混合物をジエチルエーテルで2回抽出し、次いで酢酸エチルで1回抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させ(無水炭酸カリウム)、黄色ガム状物に蒸発させ、これをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0~5%メタノール/ジクロロメタン)により精製して標記化合物を油状物として得た(100mg、30%)。MS(ES+) m/e 774 [M+H]⁺。

【0133】

b) 1-{4-[ジ-(2-ピリジル)アミノメチル]フェニルメチル}-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

1-(4-{ビス[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノメチル}フェニルメチル)-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザ

シクロテトラデカンの代わりに 1-(4-[ジ-(2-ピリジル)アミノメチル]フェニルメチル)-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンを使用した以外は実施例 1 (c) の方法に従って、標記化合物を調製した (全収率 94%)。MS (ES+) m/e 474 [M+H]⁺。

【 0 1 3 4 】

実施例 20

1-[4-(2-チアゾリルアミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

N,N,N',N'-テトラエチルジエチレントリアミンの代わりに 2-アミノチアゾールを使用した以外は実施例 17 (a) - 1 (c) の方法に従って、標記化合物を調製した (全収率 19%)。MS (ES+) m/e 202 [M+2H]²⁺。

【 0 1 3 5 】

実施例 21

1,4-ビス[2-(2-ベンゾイミダゾリルアミノ)-5,5-ジ(2-ピリジル)-4-オキソ-5H-イミダゾリン-3-イルメチル]ベンゼン、ビス・トリフルオロ酢酸塩

a) 2-(2-ベンゾイミダゾリルアミノ)-5,5-ジ(2-ピリジル)-5H-イミダゾリン-4-オン

2,2'-ピリジル (15.8 g、74.4 mmol) および 2-グアニジノベンゾイミダゾール (19.5 g、111.7 mmol) のメタノール (440 mL) 中混合物を水酸化ナトリウム (2.97 g、74.4 mmol) の水 (74 mL) 中溶液で処理し、得られた混合物を室温で 4 時間放置した。結晶物質を濾過し、母液を 3 週間放置した。沈殿した固体を濾過し、真空乾燥させて標記化合物をそのナトリウム塩として得た (10.5 g、36%)。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 11.55 (br s, 1H)、10.05 (br s, 1H)、8.47 (m, 2H)、7.76 (m, 2H)、7.68 (m, 2H)、7.25 (m, 4H)、6.90 (m, 2H)。さらに母液をゆっくりと濃縮して第

3の固体を得、これを濾過し、真空乾燥させて標記化合物を固体として得た(1.25g、5%)。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 11.8 (br s, 2H)、10.5 (br s, 1H)、8.64 (m, 2H)、7.89 (m, 2H)、7.53 (d, J = 8.0Hz, 2H)、7.44 (m, 4H)、7.07 (m, 2H)。

【0136】

b) 1,4-ビス[2-(2-ベンゾイミダゾリルアミノ)-5,5-ジ(2-ピリジル)-4-オキソ-4H-イミダゾリン-3-イルメチル]ベンゼン、ビスートリフルオロ酢酸塩

室温での2-(2-ベンゾイミダゾリルアミノ)-5,5-ジ(2-ピリジル)-5H-イミダゾリン-4-オン(390mg、1.00mmol)のDMF(1mL)中溶液にα,α'-ジブromo-p-キシレン(120mg、0.45mmol)を一度に添加した。該反応物を室温で12時間攪拌し、次いで、減圧濃縮した。残留物をDMSO(5mL)に溶解し、逆相HPLC[ODS, 0~90%CH₃CN/H₂O(0.1%TFA)]により精製して標記化合物を黄色固体として得た(240mg、50%)。MS(ES+) m/e 841 [M+H]⁺。

【0137】

実施例22

2,6-ビス[2-(2-ベンゾイミダゾリルアミノ)-5,5-ジ(2-ピリジル)-4-オキソ-5H-イミダゾリン-3-イルメチル]ピリジン、ビスートリフルオロ酢酸塩

α,α'-ジブromo-p-キシレンの代わりに2,6-ビス(ブromoメチル)ピリジンを使用した以外は実施例21(a)-1(b)の方法に従って、標記化合物を調製した(全収率2%)。MS(ES+) m/e 842 [M+H]⁺。

【0138】

実施例23

1,4-ビス{[1-(2-ベンゾイミダゾリル)-1-グアニジノ]メチル}ベンゼン

0℃での2-グアニジノベンゾイミダゾール (350 mg、2.0 mmol) のDMF中溶液にNaH (鉱油中60%分散物88 mg、2.2 mmol) を数回に分けて5分間にわたって添加した。該溶液を室温に加温し、45分間攪拌した。該溶液を0℃に冷却し、 α, α' -ジブロモ-p-キシレン (264 mg、1.0 mmol) を数回に分けて1時間にわたって添加した。該溶液をさらに1時間攪拌し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶解した。該有機溶液を水性NH₄Cl、NaClで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル) により精製して標記化合物を白色粉末として得た (350 mg、77%)。MS (ES+) m/e 453 [M+H]⁺。

【 0 1 3 9 】

実施例 2 4

1-[3-(2-グアニジノベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩の調製

a) 1-[3-(ブロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

アセトニトリル (350 mL) 中、60℃で、 α, α' -ジブロモ-m-キシレン (22.0 g、83.3 mmol) を、溶解するまで攪拌した。炭酸カリウム (2.0 g、14.5 mmol) を添加し、次いで、1,4,8-トリ-(t-ブチルオキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン (B. Boitrel et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 4995) (4.0 g、7.99 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 中溶液を滴下した。該混合物を6時間攪拌し、冷却し、部分蒸発させた。過剰のジブロモキシレンを濾去し、母液を減圧蒸発させ、クロマトグラフィー (シリカゲル、50%ジクロロメタン/ヘキサン~2%メタノール/ジクロロメタン) に付して標記化合物を泡沫体として得た (4.55 g、83%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.19 (m, 4H)、4.49 (s, 2H)、3.51 (s, 2H)、3.45-3.20 (m, 12H)、2.62 (m, 2H)、2.38 (m, 2H)、1.91 (m, 2H)、1.68 (m, 2H)、1.47-1.43 (m, 27H)。

【 0 1 4 0 】

b) 1-[3-(2-グアニジノベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

1-[3-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン (293 mg、0.43 mmol)、2-グアニジノベンゾイミダゾール (225 mg、1.287 mmol) および炭酸カリウム (100 mg、0.724 mmol) の混合物をアセトニトリル (5 mL) 中で一緒に、還流させながら1時間、強く攪拌しながら加熱した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン〜4%メタノール/ジクロロメタン) に付して標記化合物を黄色ガム状物として得た (115 mg、34%)。MS (ES+) m/e 778 [M+H]⁺。

【 0 1 4 1 】

c) 1-[3-(2-グアニジノベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

1-[3-(2-グアニジノベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン (70 mg、0.090 mmol) のエタノール (2 mL) 中溶液をジオキサン中のHCl (4 M、2.0 mL、8.0 mmol) で処理し、一夜放置した。固体を濾過し、ジオキサン、エーテルおよびヘキサンで洗浄して標記化合物を赤色固体として得た (50 mg、84%)。MS (ES+) m/e 478 [M+H]⁺。

【 0 1 4 2 】

実施例 25

1-[4-(2-アミノベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

a) 1-[4-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

アセトニトリル (500 mL) 中、60℃で、 α, α' -ジブromo-p-キシレ

ン (36.0 g、136 mmol) を、溶解するまで攪拌した。炭酸カリウム (3.5 g、25.3 mmol) を添加し、次いで、1,4,8-トリ-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン (B. Boitrel et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 4995) (6.0 g、11.98 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 中溶液を滴下した。該混合物を6時間攪拌し、冷却し、部分蒸発させた。過剰のジブロモキシレンを濾去し、母液を真空蒸発させ、クロマトグラフィー (シリカゲル、50%ジクロロメタン/ヘキサン〜2%メタノール/ジクロロメタン) に付して標記化合物を泡沫体として得た (7.4 g、90%)。MS (ES+) m/e 683および685 $[M+H]^+$ 。

【0143】

b) 1-[4-(2-アミノベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

2-グアニジノベンゾイミダゾールの代わりに2-アミノベンゾイミダゾールを使用し、1-[3-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(*t*-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンの代わりに1-[4-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(*t*-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンを使用して、実施例24bおよび1cに記載の方法を行なって、標記化合物を固体として得た。MS (ES+) m/e 219 $[M+2H]^2+$ 。

【0144】

実施例26

1,8-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・十二臭化水素酸塩

a) 4,11-ビス(*p*-トルエンスルホニル)-1,8-ビス-[4-(4,8,11-トリス{*p*-トルエンスルホニル}-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

僅かに不純物を含む4,8,11-トリス-(*p*-トルエンスルホニル)-1,4,

8,11-テトラアザシクロテトラデカン (590 mg、0.890 mmol) (M. Ciampolini et al., Inorg. Chem., 1987, 26, 3527)、 α, α' -ジブromo-p-キシレン (117 mg、0.445 mmol)、炭酸カリウム (369 mg、2.67 mmol) およびアセトニトリル (10 mL) の混合物を80℃で18時間加熱し、次いで、冷却し、水とジクロロメタンとの間で分配させた。抽出物を洗浄し (NaCl飽和水溶液)、乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を真空除去した。粗製物質をクロマトグラフィー (シリカゲル、50~100%酢酸エチル/ヘキサン、次いで、5%メタノール/ジクロロメタン) に付して標記化合物を非晶質固体として得た (35 mg、8%)。MS (ES+) m/e 1019 [M + 2H]²⁺。

【0145】

b) 1,8-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・十二臭化水素酸塩

4,11-ビス(p-トルエンスルホニル)-1,8-ビス-[4-(4,8,11-トリス(p-トルエンスルホニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン (35 mg、0.017 mmol) を48%水性HBr/酢酸 (2:3、2.5 mL) 中で還流させながら18時間加熱した。冷却した後、固体を濾過し、洗浄し (酢酸、ジクロロメタン、エーテル)、乾燥させて (真空下、60℃)、標記化合物をピンク色の固体として得た (26 mg、87%)。MS (ES+) m/e 403 [M + 2H]²⁺。

【0146】

実施例27

1,11-ビス-[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・十二臭化水素酸塩

実施例26に記載した方法により標記化合物を固体として得た (8 mg、2%)。¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.57 (d, 4H, J = 7.9 Hz)

z)、7.47 (d, 4H, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.29 (s, 4H)、4.03 (s, 4H)、3.39–2.94 (m, 48H)、2.13 (m, 8H)、1.97 (m, 4H)。

【0147】

実施例28

1-[4-(N-{3-(メチルアミノ)プロピル}-N-メチルアミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・六塩酸塩

2-グアニジノベンゾイミダゾールの代わりにN,N'-ジメチル-1,3-プロパンジアミンを使用し、1-[3-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンの代わりに1-[4-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンを使用して、実施例24bおよび1cに記載した方法を行なって、標記化合物を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO/ D_2O) δ 7.8 (m, 4H)、4.4 (m, 4H)、3.6 (s, 6H)、3.4–2.9 (m, 14H)、2.65 (m, 4H)、2.15 (m, 8H)。

【0148】

実施例29

1-[4-(N-{3,4-メチレンジオキシフェニルメチル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

1-[4-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン (61 mg、0.089 mmol) および 3,4-メチレンジオキシベンジルアミン (40 mg、0.267 mmol) のエタノール (3 mL) 中混合物を80~90℃で3時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物をDMSOに再溶解し、分取HPLC (20–80%アセトニトリル/水+0.1%TFA) によりクロマトグラフィーに付した。得られた精製トリ-(t-ブトキシカルボニル)中間体をエタノール (2.5 mL) に溶解し、ジオキサン中のHCl (4.0 M、2.0 mL、8 mmol) を添加した。該混合物を24時間放置し、次いで、蒸発させて標記化合物を得た。

。MS (ES+) m/e 454 [M+H]⁺。

【 0 1 4 9 】

実施例 30 ~ 34

適当なアミンを使用して、実施例 29 に記載した方法に従って、以下の化合物を調製した。

【 0 1 5 0 】

1-[4-(N-{3,5-ジフルオロフェニルメチル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。MS (ES+) m/e 446 [M+H]⁺。

1-[4-(フェノチアジン-10-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。MS (ES+) m/e 502 [M+H]⁺。

1-[4-(N-{4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。MS (ES+) m/e 476 [M+H]⁺。

1-[4-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。MS (ES+) m/e 536 [M+H]⁺。

1-[4-(N-{3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。MS (ES+) m/e 536 [M+H]⁺。

【 0 1 5 1 】

実施例 35

1-[5-ニトロ-3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

a) 1-[3-(プロモメチル)-5-ニトロフェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

α, α' -ジブロモ-m-キシレンの代わりに1,3-ビス(ブロモメチル)-5-ニトロベンゼンを使用して、実施例1に記載した方法を行なって標記化合物を泡沫体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (m, 2H)、7.65 (s, 1H)、4.53 (s, 2H)、3.63 (s, 2H)、3.5-3.2 (m, 12H)、2.65 (m, 2H)、2.40 (m, 2H)、1.92 (m, 2H)、1.70 (m, 2H)、1.55-1.30 (m, 27H)。

【 0 1 5 2 】

b) 1-[5-ニトロ-3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

1-[4-(ブロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンの代わりに1-[3-(ブロモメチル)-5-ニトロフェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンを使用し、3,4-メチレンジオキシベンジルアミンの代わりに5-アミノ-3-(2-チエニル)ピラゾールを使用して、実施例29に記載した方法を行なって、標記化合物を固体として得た。MS (ES+) m/e 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 5 3 】

実施例36～39

適当なアミンを使用して実施例35に記載した方法に従って以下の化合物を調製した。

1-[5-ニトロ-3-(フェノチアジン-10-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。MS (ES+) m/e 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

1-[3-(N-{4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル}アミノメチル)-5-ニトロフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。MS (ES+) m/e 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

1-[3-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)-5-ニトロフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテ

ラデカン・五塩酸塩。MS (ES+) m/e 581 [M+H]⁺。

1-[3-(N-{3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)-5-ニトロフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。MS (ES+) m/e 581 [M+H]⁺。

【 0 1 5 4 】

実施例 40

1-[5-ブロモ-3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

a) 1-[5-ブロモ-3-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

α, α' -ジブロモ-m-キシレンの代わりに5-ブロモ-1,3-ビス(プロモメチル)ベンゼンを使用して実施例 1 a に記載した方法を行なって標記化合物を泡沫体として得た。MS (ES+) m/e 761、763、765 [M+H]⁺。

【 0 1 5 5 】

b) 1-[5-ブロモ-3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

1-[4-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンの代わりに1-[5-ブロモ-3-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンを使用し、3,4-メチレンジオキシベンジルアミンの代わりに5-アミノ-3-(2-チエニル)ピラゾールを使用して、実施例 29 に記載の方法を行なって、標記化合物を固体として得た。MS (ES+) m/e 546、548 [M+H]⁺。

【 0 1 5 6 】

実施例 41 ~ 44

適当なアミンを使用して実施例40に記載した方法に従って以下の化合物を調製した。

1-[5-ブromo-3-(フェノチアジン-10-イルメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。MS (ES+) m/e 580、582 [M+H]⁺。

1-[3-(N-{4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル}アミノメチル)-5-ブromoフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。MS (ES+) m/e 554、556 [M+H]⁺。

1-[5-ブromo-3-(N-{4-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。MS (ES+) m/e 614、616 [M+H]⁺。

1-[5-ブromo-3-(N-{3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。MS (ES+) m/e 614、616 [M+H]⁺。

【0157】

実施例45

1-[3-(N-{6-メチル-2-ニトロフェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

1-[4-(ブromoメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンの代わりに1-[3-(ブromoメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンを使用し、3,4-メチレンジオキシベンジルアミンの代わりに6-メチル-2-ニトロアニリンを使用して、実施例29に記載した方法を行なって標記化合物を固体として得た。MS (ES+) m/e 455 [M+H]⁺。

【0158】

実施例46

適当なアミンを使用して実施例45に記載した方法に従って以下の化合物を調製した。

1-[3-(N-{3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。MS (ES+) m/e 468 [M+H]⁺。

【0159】

実施例47

1-[4-(N-{1-メチル-3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

a) 1-[4-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

アセトニトリル (500 mL) 中、60℃で、 α, α' -ジブromo-p-キシレン (36.0 g、136 mmol) を、溶解するまで攪拌した。炭酸カリウム (3.5 g、25.3 mmol) を添加し、次いで、1,4,8-トリ-(t-ブチルオキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン (B. Boitrel et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 4995) (6.0 g、11.98 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 中溶液を滴下した。該混合物を6時間攪拌し、冷却し、部分蒸発させた。過剰のジブromoキシレンを濾去し、母液を減圧蒸発させ、クロマトグラフィー (シリカゲル、50%ジクロロメタン/ヘキサン〜2%メタノール/ジクロロメタン) に付して標記化合物を泡沫体として得た (7.4 g、90%)。MS (ES+) m/e 683 および 685 [M+H]⁺。

【0160】

b) 1-[4-(N-{1-メチル-3-(2-チエニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

5-アミノ-1-メチル-3-(2-チエニル)ピラゾール (300 mg、1.67 mmol)、1-[4-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(t-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン (379 mg、0.555 mmol) およびエタノール (3 mL) の混合物を還流させながら3時間加熱し、次いで、冷却した。溶媒を真空除去し、残留物を分

取HPLC (ODS, 10~90%アセトニトリル/水+0.1%TFA) により精製した。得られた保護中間体の4M HCl/ジオキサン (2mL, 8mmol) およびジクロロメタン (4mL) 中溶液を18時間放置し、次いで、濾過した。残留物をジクロロメタンおよびエーテルで洗浄し、次いで、高真空下で乾燥させて標記化合物を固体として得た (20mg, 5%)。LCMS m/z 482 $[M+H]^+$ 。

【 0 1 6 1 】

実施例 48~50

適当なアミンを使用して実施例 47 に記載した方法に従って以下の化合物を調製した。

1-[4-(N-{3-メチルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。LCMS m/z 400 $[M+H]^+$ 。

1-[4-(N-{3-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。LCMS m/z 476 $[M+H]^+$ 。

1-[4-(N-{3-(2-フリル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩。LCMS m/z 452 $[M+H]^+$ 。

【 0 1 6 2 】

実施例 51

1-[3-(N-{3-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

a) 1-[3-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(*t*-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

アセトニトリル (350mL) 中、60℃で、 α, α' -ジプロモ-*m*-キシレン (22.0g, 83.3mmol) を溶解するまで攪拌した。炭酸カリウム (2.0g, 14.5mmol) を添加し、次いで、1,4,8-トリ-(*t*-ブチルオ

キシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン (B. Boitrel et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 4995) (4.0 g、7.99 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 中溶液を滴下した。該混合物を6時間攪拌し、冷却し、部分蒸発させた。過剰のジブロモキシレンを濾去し、母液を真空蒸発させ、クロマトグラフィー (シリカゲル、50%ジクロロメタン/ヘキサン~2%メタノール/ジクロロメタン) に付して標記化合物を泡沫体として得た (4.55 g、83%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.19 (m, 4H)、4.49 (s, 2H)、3.51 (s, 2H)、3.45-3.20 (m, 12H)、2.62 (m, 2H)、2.38 (m, 2H)、1.91 (m, 2H)、1.68 (m, 2H)、1.47-1.43 (m, 27H)。

【 0 1 6 3 】

b) 1-[3-(N-(3-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イル)アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩

5-アミノ-3-(4-メチルフェニル)ピラゾール (217 mg、1.25 mmol)、1-[3-(ブロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン (779 mg、1.14 mmol)、炭酸カリウム (473 mg、3.42 mmol) およびアセトニトリル (11 mL) の混合物を60℃で2.5時間攪拌し、次いで、冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配させた。抽出物を水、NaCl飽和水溶液で洗浄し、次いで、乾燥させた (MgSO₄)。溶媒を減圧除去し、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル、次いで、10%メタノール/ジクロロメタン+0.5%アンモニア水) に付した。得られた保護中間体30 mgの4M HCl/ジオキサン (1 mL、4 mmol) およびジクロロメタン (2 mL) 中溶液を18時間放置し、次いで、濾過した。残留物をジクロロメタンおよびエーテルで洗浄し、次いで、高真空下で乾燥させて標記化合物を固体として得た (25 mg、26%)。MS (ES+) m/e 476 [M+H]⁺。

【 0 1 6 4 】

1-[3-(N-{1-メチル-3-フェニルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

5-アミノ-1-メチル-3-フェニルピラゾール (51 mg、0.292 mmol) および 1-[3-(プロモメチル)フェニルメチル]-4,8,11-トリ-(*t*-ブトキシカルボニル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン (100 mg、0.146 mmol) のジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中溶液を18時間振盪し、次いで、0.1 M 水性炭酸カリウムと酢酸エチルとの間で分配させた。有機抽出物を減圧蒸発させ、残留物を RP 分取 HPLC (ODS、10~90% アセトニトリル/水+0.1% TFA) により精製した。得られた保護中間体の 4 M HCl/ジオキサン (1 mL、4 mmol) およびジクロロメタン (3 mL) 中溶液を72時間放置し、次いで、ジクロロメタンおよび水で希釈した。水層を1 M 水性 NaOH とジクロロメタンとの間で分配させた。有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、減圧蒸発させて標記化合物を非晶質固体として得た (3 mg、4%)。LCMS m/z 476 $[M+H]^+$ 。

【0165】

実施例 53~55

適当なアミンを使用して実施例 52 に記載した方法に従って以下の化合物を調製した。

1-[3-(N-{3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン。LCMS m/z 510、512 $[M+H]^+$ 。

1-[3-(N-{1,3-ジフェニルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン。LCMS m/z 538 $[M+H]^+$ 。

1-[3-(N-{3-(4-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルピラゾール-5-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン。LCMS m/z 532 $[M+H]^+$ 。

【0166】

本発明の化合物を配合した医薬用製剤は、種々の剤形で非常に多くの賦形剤を

用いて調製することができる。かかる製剤の例を以下に記載する。

【 0 1 6 7 】

実施例 5 6

吸入製剤

式 I または I I で示される化合物 (1 m g ~ 1 0 0 m g) を定量型吸入器からエアロゾル化して、1回の使用につき所望の量の薬物を送達させる。

【 0 1 6 8 】

実施例 5 7

錠剤製剤

【表 1】

<u>錠剤／成分</u>	<u>錠剤 1 個当たり</u>
1. 活性成分 (式 I または I I で示される化合物)	4 0 m g
2. コーンスターチ	2 0 m g
3. アルギン酸	2 0 m g
4. アルギン酸ナトリウム	2 0 m g
5. ステアリン酸マグネシウム	1.3 m g

【 0 1 6 9 】

錠剤製剤の製法

成分 1、2、3 および 4 を適当なミキサー／ブレンダー中でブレンドする。該ブレンドの塊がコンシステンシーを有するまで、該ブレンドに十分な水を滴下して (各添加後に注意深く混合しながら)、湿顆粒に変える。湿った塊を、No. 8 メッシュ (2.3 8 m m) スクリーンを使用して振動式グラニュレーターに通すことによって顆粒に変える。次いで、湿顆粒を、1 4 0 ° F (6 0 ° C) のオーブン中で乾燥するまで乾燥させる。乾燥顆粒を成分 5 で減摩し、減摩した顆粒を適当な錠剤プレス器で打錠する。

【 0 1 7 0 】

実施例 5 8

非経口製剤

非経口投与用医薬組成物は、ポリエチレングリコールに適当な量の式1または11で示される化合物を加熱しながら溶解することにより調製される。次いで、この溶液を注射用液（欧州薬局方）で希釈する（100mlまで）。次いで、該溶液を0.22ミクロン膜フィルターで濾過することにより滅菌し、無菌容器中に密封する。

【0171】

本発明の化合物を配合した医薬用製剤の詳細な実施例を以下に記載する。

【0172】

実施例59 - カプセル剤組成物

本発明の化合物を投与するための経口投与製剤を、下記表2に示す割合の成分を標準的なツーピースハードゼラチンカプセルに充填することにより調製する。

【表2】

成分	量
1-[4-(N-{4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩（実施例32の化合物）	25mg
ラクトース	55mg
タルク	16mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

【0173】

実施例60 - 注射用非経口組成物

本発明のTPO受容体アゴニストを投与するための注射用製剤を、水中10容量%のプロピレングリコール中1.5重量%の1-[3-(N-(3-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)フェニル)アミノメチル)-5-ニトロフェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩（実施例39の

化合物)を撈拌することにより調製する。

【 0 1 7 4 】

実施例 6 1 - 錠剤組成物

下記表 3 に示すスクロース、硫酸カルシウム・二水和物および本発明の T P O 受容体アゴニストを混合し、10%ゼラチン溶液と一緒に所定の割合で顆粒化する。湿顆粒を篩分けし、乾燥させ、デンプン、タルクおよびステアリン酸と混合し、篩分けし、錠剤に打錠する。

【表 3】

成分	量
1-[3-(N-{6-メチル-2-ニトロフェニル}アミノメチル)フェニルメチル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン・五塩酸塩(実施例45の化合物)	20mg
硫酸カルシウム・二水和物	30mg
スクロース	4mg
デンプン	2mg
タルク	1mg
ステアリン酸	0.5mg

【 0 1 7 5 】

本発明の化合物のうち、以下の実施例の化合物が好ましい：実施例 2 - C X C R 4、実施例 7 - C X C R 4、実施例 3 4 - T P O、実施例 3 9 - T P O、実施例 4 0 - T P O、実施例 4 4 - T P O および実施例 5 1 - T P O。

【 0 1 7 6 】

本発明の化合物のうち、以下の実施例の化合物がより好ましい：実施例 1 3 - C X C R 4、実施例 3 3 - T P O、実施例 3 5 - T P O、実施例 4 3 - T P O、実施例 4 6 - T P O および実施例 4 9 - T P O、実施例 5 3 -

Ｔ Ｐ Ｏ。

【 0 1 7 7 】

以上、本発明の好ましい実施態様を例示したが、本発明は本明細書に記載した
教示そのものに限定されず、請求の範囲の範囲内となる全ての変更に関する権利
が保有されると解すべきである。

[国际调查报告]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US00/11951

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A61K 31/33, 31/415, 31/425, 31/44, 31/445, 31/47, 31/495, 31/50, 31/535, 31/54, 31/55, 31/555; C07D 225/00, 225/04, 257/02, 401/14		
US CL : 514/183, 184, 218, 225.8, 236.2, 252.13, 252.14, 253.01, 313, 326, 333, 340, 370, 392, 406, 540/405, 474;		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : Please See Continuation Sheet		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,817,807 A (BRIDGER et al.) 06 October 1996, examples 1-12.	1, 8, 10, 12, 17, 19 and 22
X	BRIDGER et al., Synthesis and Structure - Activity Relationships of Phenylenebis(methylene)-Linked Bis-tetraazamacrocycles That Inhibit Human Immunodeficiency Virus Replication. 2. Effect of Heteroaromatic Linkers on the Activity of Bicyclics, Journal of Medicinal Chemistry, January 1996, Vol. 39, No. 1, pages 109-119, especially pages 109-111.	1, 8, 10, 12, 17, 19 and 22
X	US 5,583,131 A (BRIDGER et al.) 10 December 1996, see entire document.	1, 3, 4, 8, 10, 12, 17, 19 and 22
X	JOAO et al., Quantitative Structural Activity Relationship Study of Bis-Tetraazacyclic Compounds. A Novel Series of HIV-1 and HIV-2 Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, September 1995, Vol. 38, No. 19, pages 3863-3873, especially pages 3866-3867.	1, 3, 4, 8, 10, 12, 17, 19 and 22
X	BRIDGER et al., Synthesis and Structure - Activity Relationships of Phenylenebis(methylene)-Linked Bis-Tetraazamacrocycles That Inhibit HIV Replication. Effects of Macrocyclic Ring Size and Substituents on the Aromatic Linker, Journal of Medicinal Chemistry, January 1995, Vol. 38, No. 2, pages 366-378, especially page 368.	1, 3, 4, 8, 10, 12, 17, 19 and 22
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "I" documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reasons (as specified) "O" documents referring to oral disclosures, use, exhibition or other means "P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later documents published after the international filing date or priority date and are in conflict with the application but aimed to understand the principle or theory underlying the invention "X" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combinations being obvious to a person skilled in the art "Z" documents member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 July 2000 (10.07.2000)		Date of mailing of the international search report 15 AUG 2000
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Mukund Shah Telephone No. 703-308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US90/11951

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
X	MALLIK et al., Synthetic Bis-Metal Ion Receptors for Bis-Imidazole "Protein Analogs", Journal of the American Chemical Society, October 1994, Vol. 116, No. 20, pages 8902-8911, especially page 8904.	1 and 10
X	DE CLERCQ et al., Highly Potent and Selective Inhibition of Human Immunodeficiency Virus by the Bicyclic Derivative JM3100, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, April 1994, Vol. 38, No. 4, pages 668-674, especially page 670.	1, 3, 4, 8, 10, 12, 17, 19 and 22
X	MALLIK et al., Selective Recognition of Bis-Imidazoles by Complementary Bis-Metal Ion Complexes, Journal of the American Chemical Society, March 1993, Vol. 115, No. 6, pages 2518-2520.	1, 3, 4 and 10
X	HELPS et al., General Routes For The Synthesis of Mono, Di and Tri-N-Substituted Derivatives of Cyclans, Tetrahedron, 1989, Vol. 45, No. 1, pages 219-226, especially page 220.	1 and 10
X	CIAMPOLINI et al., Disubstituted and Disubstituted Complexes with N,N-Linked Bis(cyclan) Ligands. An Ideal System for the Investigation of Electrostatic Effects on the Redox Behavior of Pairs of Metal Ions, Inorganic Chemistry, October 1987, Vol. 26, No. 21, pages 3527-3533, especially pages 3527-3528.	1, 3, 4 and 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US00/11951

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US00/11931

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claim(s) 1, 3, 4, 6-8, 10, 12, 13, 15, 17 and 19-23, drawn to the compounds, compositions and method of use of the compounds of formula I.

Group II, claim(s) 2, 5, 9, 11, 12, 14, 16 and 18-23, drawn to the compounds, compositions and method of use of the compounds of formula II.

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the compounds of formula I and the compounds of formula II do share a special technical feature.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 1: 514/183, 184, 218, 225.8, 236.2, 252.13, 252.14, 253.01, 313, 326, 333, 340, 370, 395, 406; 540/465, 474; 546/256; 548/305.4

フロントページの続き

(51)Int. Cl.	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	31/4427	A 6 1 K	31/4427
	31/4439		31/4439
	31/4523		31/4523
	31/4709		31/4709
	31/496		31/496
	31/506		31/506
	31/5377		31/5377
	31/5415		31/5415
	31/551		31/551
A 6 1 P	1/08	A 6 1 P	1/08
	1/14		1/14
	3/04		3/04
	3/10		3/10
	7/04		7/04
	9/02		9/02
	9/04		9/04
	9/10		9/10
	9/12		9/12
	11/06		11/06
	13/02		13/02
	13/08		13/08
	17/02		17/02
	19/10		19/10
	25/00		25/00
	25/06		25/06
	25/14		25/14
	25/16		25/16
	25/18		25/18
	25/22		25/22
	25/24		25/24
	29/00		29/00
	31/12		31/12
	35/00		35/00
	37/00		37/00
	43/00		43/00
	1 0 5		1 0 5
C 0 7 D	401/12	C 0 7 D	401/12
	401/14		401/14
	403/10		403/10
	403/12		403/12
	405/12		405/12
	405/14		405/14
	409/14		409/14
	413/10		413/10
	417/12		417/12

(31)優先権主張番号 60/132, 185
 (32)優先日 平成11年5月3日(1999. 5. 3)
 (33)優先権主張国 米国 (US)
 (81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, JP, US

(72)発明者 アラン・トーマス・プライス
 アメリカ合衆国19460ペンシルベニア州フェニックスビル、イーランド・ダウン2201番

(72)発明者 アントニー・ショー
 アメリカ合衆国19425ペンシルベニア州チェスター・スプリングズ、ジャック・サークル713番

(72)発明者 ケネス・ウィゴール
 アメリカ合衆国19355ペンシルベニア州マルバーン、ブルックモント・サークル910番

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB03
 BB09 CC47 CC54 CC59 CC62
 CC92 DD10 DD12 DD14 DD22
 DD26 DD29 DD34 DD36 DD47
 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC58 BC73
 BC76 BC82 GA04 GA07 GA08
 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04
 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12
 ZA15 ZA18 ZA36 ZA42 ZA43
 ZA45 ZA59 ZA66 ZA70 ZA71
 ZA83 ZA97 ZB11 ZB13 ZB26
 ZB35 ZC33 ZC35 ZC55

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.